

**Aus der
Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

**Direktor:
Prof. Dr. St. Massberg**

Stress und Herz-Kreislauf-erkrankungen: Zusammenhang von Stress und Vorhofflimmern

**Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

Vorgelegt von

Thomas Voigt

aus

Dresden

2016

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatterin: Priv. Doz. Dr. Ute Wilbert-Lampen

Mitberichterstatterin: Priv. Doz. Dr. Daniela Hauer

**Betreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:** Dr. Korbinian Lackermair

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 08.12.2016

Eidesstattliche Versicherung

Voigt, Thomas

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Stress und Herz-Kreislaufkrankungen: Zusammenhang von Stress und Vorhofflimmern

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Hallbergmoos, 03.07.2016

Thomas Voigt

Quidquid agis, prudenter agas, et respice finem.

meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Stress	1
1.1.1 Die Hypothalamus-Nebennierenmark-Achse (SA-Achse)	2
1.1.2 Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse (HPA-Achse)	2
1.2 Stress und Herz-Kreislauf-erkrankungen	3
1.3 Serumparameter für Stress	4
1.3.1 Endothelin 1 (ET-1)	4
1.3.2 Monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1)	5
1.3.3 Chromogranin A (CgA).....	7
1.4 Einfluss von Stress auf Vorhofflimmern	8
1.5 Überblick über Vorhofflimmern	10
1.5.1 Einteilung von Vorhofflimmern	10
1.5.2 Pathophysiologie und Risikofaktoren.....	11
1.5.3 Symptome und Therapieoptionen	13
1.6 Zielsetzung der Arbeit	16
2. Organisation, Material und Methoden	17
2.1 Organisation und zeitlicher Ablauf.....	17
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten	17
2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien für Vergleichspersonen	18
2.1.3 Die Katheterablation	19
2.1.4 Die Follow-Up-Untersuchungen	21
2.2 Materialien	23
2.2.1 Gerätschaften und Behältnisse	23
2.2.2 Chemikalien/Reagenzien	24
2.2.3 Statistik- und Auswertungssoftware	24
2.3 Messmethodik.....	25
2.3.1 Probengewinnung und Lagerung	25
2.3.2 Double Antibody Sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (Sandwich ELISA)	25
2.3.3 Chromogranin A ELISA Kit.....	27
2.3.4 Human Endothelin-1 Immuno-assay Kit.....	28
2.3.5 Human CCL2/MCP-1 Quantakine SixPak ELISA Kit	30
2.4 Statistik.....	32
3. Ergebnisse.....	33

3.1 Charakteristika der Patienten und der Vergleichspersonen	33
3.2 Chromogranin A	37
3.3 Monocyte Chemoattractant Protein 1	40
3.4 Endothelin 1	44
4. Diskussion.....	48
4.1 Interpretation der Serumparameter bei Vorhofflimmern und im Therapieverlauf.....	48
4.1.1 Chromogranin A	48
4.1.2 Monocyte Chemoattractant Protein 1	50
4.1.3 Endothelin 1	52
4.2 Patientencharakteristika und Rezidivanfälligkeit nach Pulmonalvenenisolation	55
4.3 Limitationen	57
4.4 Ausblick.....	58
5. Zusammenfassung.....	59
Tabellenverzeichnis	61
Abbildungsverzeichnis.....	61
Literaturverzeichnis.....	62
Danksagung	66

1. Einleitung

Stress ist ein Phänomen, das in Deutschland weite Teile der Bevölkerung betrifft. Etwa 80% der Bevölkerung geben an, durch Stress beeinträchtigt zu werden¹, je nach betrachteter Studie leiden sogar 11%² bis ca. 30%¹ unter chronischem Stress. Dazu kommt, dass Stress erheblichen Einfluss auf das Wohlbefinden und die Gesundheit der betroffenen Personen hat¹. Der Zusammenhang von Stress und kardialen Erkrankungen ist intuitiv und auch wissenschaftlich belegt³⁻⁵. Die vorliegende Arbeit untersucht hierzu den Zusammenhang zwischen Stress und Vorhofflimmern.

1.1 Stress

Bereits bei den alten Griechen verwendet der Philosoph Hippokrates (460-377 v. Chr.) den Begriff Stress. Er meint damit die Bedrohung der Homöostase und die darauf folgende Anpassung an die Bedrohung⁶. Der Stressforscher W. B. Cannon (1871-1945) benutzt den Begriff Stress um die Auswirkungen emotionaler Prozesse auf physiologische Funktionen zu beschreiben⁶.

Im Gegensatz dazu definiert H. Selye (1907-1982) Stress als unspezifische Reaktion des Organismus auf übermäßige Belastungen⁶. Er differenziert den Stress in zwei Untergruppen, nämlich „Eustress“ und „Distress“. Mit Distress meint er dabei Stress, der von der betreffenden Person als negativ empfunden wird, und zu einer erhöhten Anspannung des Körpers und zu verminderter Aufmerksamkeit und Leistungsfähigkeit führt. Wenn Distress zu lange anhält, oder Kompensationsmöglichkeiten fehlen, kommt es zu einer Schädigung des Organismus⁶. Mit Eustress beschreibt er solchen Stress, der positiv besetzt ist und zu verbesserter Aufmerksamkeit und Leistungsfähigkeit bei fehlender schädigender Wirkung führt⁶.

In der Regel wird mit Stress der schädigende Distress oder ein Zustand von chronisch fehlenden Kompensationsmöglichkeiten gemeint, was ebenfalls schädigend ist⁶.

Welcher Art ein Stressor ist (körperlich, emotional, psychisch...), variiert bei jedem Individuum sehr stark, die Reaktion des Körpers dahingegen läuft immer gleich über feststehende Achsen ab⁶.

1.1.1 Die Hypothalamus-Nebennierenmark-Achse (SA-Achse)

Die SA-Achse geht vom Hypothalamus aus. Bei Stress, sei er nun körperlich, emotional oder psychisch, aktiviert dieser direkt das Nebennierenmark (siehe Abbildung 1). Dabei kommt es zu einer Ausschüttung von Katecholaminen wie Noradrenalin und Adrenalin⁷. Diese fördern alle metabolischen Funktionen, die eine erhöhte Energiebereitstellung zur Folge haben. Des Weiteren erhöhen sie die Herzfrequenz und den Blutdruck. Insgesamt betrachtet steigert diese Achse die körperliche Belastbarkeit⁶.

1.1.2 Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse (HPA-Achse)

Die HPA-Achse besteht aus drei Komponenten und gehört zum neuroendokrinen System. Auch diese Achse wird im Zuge einer physiologischen Stressreaktion vom Hypothalamus aus gestartet. Doch statt, wie bei der SA-Achse, das Erfolgsorgan Nebenniere direkt zu stimulieren, gibt es hier mit der Hypophyse noch eine dritte, zwischengeschaltete Station⁶.

Zu Beginn der Stressreaktion setzt der Hypothalamus verschiedene Neurotransmitter frei, unter denen CRH (Corticotropin-Releasing-Hormon) eine wichtige Rolle spielt. CRH wird über das Pfortadersystem zur Hypophyse transportiert und sorgt dort für die Freisetzung von ACTH (Adrenocorticotropes Hormon). Dieses wiederum stimuliert in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde die Bildung von Glucocorticoiden (siehe Abbildung 1). Glucocorticoide fördern die Gluconeogenese, die Lipolyse und den Aminosäurekatabolismus. All diese Effekte verbessern die Energiebereitstellung und unterstützen somit die Leistungsanpassung an einen Stressor⁶.

Wenn der Stressor nicht mehr vorhanden ist, kann die Stressreaktion durch einen negativen Feedbackmechanismus, vermittelt über den Hypothalamus und die Hypophyse, wieder beendet werden^{6,7}.

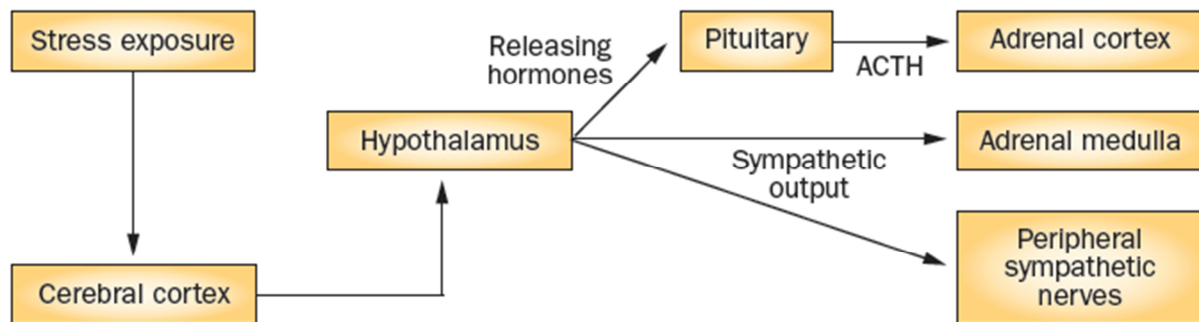


Abbildung 1: Schematische Darstellung der physiologischen Reaktion auf Stress. Stress (Stress exposure) wird im zerebralen Kortex (Cerebral cortex) verarbeitet, welcher dann den Hypothalamus aktiviert. Dieser aktiviert dann über die SA-Achse direkt (Sympathetic output) das Nebennierenmark (Adrenal medulla) und die peripheren sympathischen Nerven (Peripheral sympathetic nerves). Innerhalb der HPA-Achse aktiviert der Hypothalamus die Hypophyse (Pituitary) über die Freisetzung von Releasing-Hormonen wie CRH (Releasing Hormones). Die Hypophyse gibt daraufhin ACTH frei, welches die Nebennierenrinde (Adrenal cortex) stimuliert, Glucocorticoide zu bilden. Nach Steptoe et al.³

1.2 Stress und Herzkreislauferkrankungen

In einer großen, klinischen Studie mit 4279 Patienten während der Fußballweltmeisterschaft 2006 in Deutschland konnten Wilbert-Lampen et al. zeigen, dass das Verfolgen von aufregenden Fußballspielen (emotionaler Stress) zeitnah zu einer signifikanten Zunahme an kardialen Notfällen geführt hat im Vergleich zu einem Kontrollzeitpunkt ohne Fußballspiele. Zu diesen Ereignissen gehörten Myokardinfarkte mit und ohne ST-Streckenhebungen und eine instabile Angina Pectoris, aber auch symptomatische Herzrhythmusstörungen, inklusive Vorhofflimmern und ventrikuläre Tachykardien. Interessanterweise war der Anstieg der Notarzteinsätze wegen Herzrhythmusstörungen deutlicher ausgeprägt als bei den anderen kardialen Ereignissen⁸. Auch von anderen akuten Stresssituationen wurden ähnliche Effekte berichtet. So konnte zu Beginn des Golfkrieges in den von irakischen Raketen bombardierten Gebieten Israels ein Anstieg der Inzidenz von Myokardinfarkten und plötzlichem Herztod beobachtet werden⁹. Bei dem Northridge-Erdbeben 1994 in Kalifornien waren ebenfalls signifikant häufiger Fälle von plötzlichem Herztod zu verzeichnen¹⁰, wobei der plötzliche Herztod vor allem auf arrhythmische Phänomene nach Myokardinfarkten zurückgeführt wurde. Eine pathophysiologische Erklärung der beobachteten Phänomene sind Veränderungen im sympathisch-parasympathischen Bereich, wie sie bei Stressinduktionen vorliegen, die die Schwelle für Herzrhythmusstörungen herabsetzen¹¹⁻¹³. Als Zeichen für eine gesteigerte Arrhythmieanfälligkeit

durch Stress gelten dabei z. B. eine verminderte Herzfrequenzvariabilität¹⁴, oder Veränderungen der kardialen Repolarisationsphase, dokumentiert im EKG bei Probanden unter Einfluss von Stress aufgrund von Alarmsituationen¹⁵. Auch vermehrter Ärger wurde als Trigger einer ICD-Schockabgabe, basierend auf ventrikuläre Arrhythmien, identifiziert¹⁶.

Neben dem kurzzeitigen, akuten Stress führt chronischer Stress zu einer Beeinflussbarkeit der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipoproteinämie und Nikotinkonsum¹⁷, die wiederum eine koronare Herzerkrankung, ein Klappenvitium oder eine Herzinsuffizienz induzieren können. Als Folge ist auch das Risiko für Rhythmusstörungen wie Vorhofflimmern erhöht.¹⁸⁻²¹

1.3 Serumparameter für Stress

Im weiteren Verlauf der Worldcup-Soccer-Studie von Wilbert-Lampen et al. wurden inflammatorische und vasokonstriktive Serumparameter gesucht, die in in-vitro Untersuchungen eine Stress-induzierte Beeinflussbarkeit aufzeigten. Monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) und Endothelin 1 (ET-1) wurden als solche Serumparameter identifiziert²². Es konnte belegt werden, dass bei Patienten, die im Rahmen des emotionalen Stressereignisses (Fußballspiele der deutschen Nationalmannschaft), diese Parameter signifikant erhöht waren im Vergleich zu einer nicht-gestressten Kontrollgruppe mit erlittenem Myokardinfarkt²².

Auch Chromogranin A (CgA) ist ein Serumparameter, der mit Stress in Verbindung gebracht wird²³. Aufgrund ihres Zusammenhangs mit Stress auf der einen Seite und kardiovaskulären Erkrankungen auf der anderen, wurden diese drei Serumparameter zur näheren Untersuchung im Kontext von Vorhofflimmern ausgewählt.

1.3.1 Endothelin 1 (ET-1)

Der Hauptsynthesort von ET-1 sind Endothelzellen; daneben wird ET-1 aber auch von glatten Muskelzellen, Kardiomyozyten, Makrophagen, Fibroblasten, vom zentralen Nervensystem, sowie in

der Niere gebildet^{24, 25}. ET-1 ist ein Peptidhormon und entsteht aus dem Vorläuferprotein Preproendothelin. Aus Preproendothelin wird dann durch Proteasen erst Proendothelin und dann Big-Endothelin gebildet. Im letzten Schritt wird Big-Endothelin durch sogenannte „endotheline converting enzymes“ zu ET-1 umgewandelt^{25, 26}.

Die Bildung von ET-1 wird von einer Vielzahl von Faktoren beeinflusst. Gehemmt wird sie zum Beispiel durch Prostacyclin, natriuretische Peptide und Stickstoffmonoxid²⁵. Gefördert wird die Bildung dahingegen durch physiko-chemische Einflüsse, wie Hypoxie und Osmolarität, durch Peptide, wie IL 1 und Endothelin selber und durch Hormone, wie Angiotensin II, Vasopressin, Insulin und die Stresshormone Adrenalin und Cortisol²⁵. Nicht nur die akuten Stresshormone Adrenalin und Cortisol stimulieren die Freisetzung von ET-1, sondern auch für das chronische Stresshormon CRH wurde dieser Effekt nachgewiesen^{27, 28}. Somit ist es nicht verwunderlich, dass die ET-1 Spiegel im Serum von Personen unter akutem wie chronischem Stress, im Verhältnis zu Personen ohne solchen, erhöht sind^{22, 29-32}.

ET-1 ist der stärkste bekannte Vasokonstriktor, fördert die Inotropie, hat mitogene Eigenschaften, beeinflusst den Salz- und Wasserhaushalt und stimuliert das Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem, sowie das sympathische Nervensystem^{25, 26}. Zusammengefasst erhöht ET-1 also den Vasotonus und den Blutdruck²⁵, daher gilt ET-1 als pro-atherogener Faktor, der bei vielen, hauptsächlich kardiovaskulären Erkrankungen eine wichtige pathophysiologische Rolle spielt. Daneben werden durch ET-1 Risikofaktoren für das Auftreten von Vorhofflimmern wie arterielle Hypertonie, chronische Herzinsuffizienz, oder Diabetes mellitus beeinflusst^{24-26, 33}. Zudem wurden gesteigerte ET-1-Spiegel im Zusammenhang mit erhöhtem Vorhofdruck und Vorhof-Durchmesser, vorliegendem Vorhofflimmern und Hypertrophie und Fibrose im Vorhof beschrieben³⁴.

1.3.2 Monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1)

MCP-1 gehört zu den Chemokinen und wird vor allem in Monozyten und Makrophagen gebildet. Weitere Bildungsorte sind Gefäßendothelzellen, Fibroblasten, Epithelzellen, glatte Muskelzellen,

Mesangiumszellen, Astrozyten und Zellen der Mikroglia^{35, 36}. Innerhalb der mehr als 50 bekannten Chemokine³⁵ gehört MCP-1 zu der C-C-Klasse der β -Chemokinfamilie und kommt im Körper in zwei typischen Formen vor, die sich hinsichtlich einer O-Glykosylierung, aber nicht in ihrer Funktion unterscheiden³⁶.

Auch die Bildung von MCP-1 unterliegt, genau wie bei ET-1, mehreren Faktoren. Vermindert wird sie durch Östrogene, Glukocorticoide und Retinolsäure³⁶, induziert wird die Bildung von MCP-1 durch Faktoren wie TNF- α , Interferon- γ , PDGF und Angiotensin II und III, die alle über den pro-inflammatorischen Kernfaktor NF- κ B wirken³⁶. Erhöhte Spiegel von MCP-1 werden in einer Mehrzahl von Studien mit Stress oder Stresshormonen in Verbindung gebracht. So weisen Patienten mit erlittenem akuten Koronarsyndrom im Rahmen eines Fußballspieles der deutschen Nationalmannschaft (WM 2006 in Deutschland) signifikant erhöhte Plasmaspiegel auf im Vergleich zu einer Kontrollgruppe²². Frauen, die Fehlzeiten bei der Arbeit aufgrund von stressbezogenen affektiven Störungen haben, oder solche, die für ein berufliches Burnout-Syndrom gefährdet sind, zeigen ebenfalls höhere MCP-1-Werte³⁷. Außerdem kann im Tierversuch bei Mäusen durch gezielt hervorgerufene, soziale Stresssituationen der MCP-1-Spiegel angehoben werden^{38, 39}. Dieser Effekt kann dabei durch eine gleichzeitige β -Blockade wieder aufgehoben werden, was auf einen Einfluss von Katecholaminen auf die MCP-1-Bildung hindeutet³⁹. Bestätigt wird dies auch durch den Befund, dass Isoproterenol, ein β -Agonist, im Tiermodell die Expression und Sekretion von MCP-1 aus Adipozyten steigert⁴⁰.

MCP-1 spielt eine wichtige Rolle bei entzündlichen Vorgängen. Wie sein Name schon andeutet, liegt die Hauptaufgabe von MCP-1 in der Anlockung von Monozyten und Makrophagen in Gebiete mit Entzündungsvorgängen. Dies beinhaltet zum einen die Endotheladhäsion und Extravasation von Monozyten und zum anderen die chemotaktischen Eigenschaften auf Monozyten und Makrophagen im entzündeten Gewebe selbst^{35, 36}. T-Gedächtniszellen und natürliche Killerzellen sind weitere Leukozyten, die durch MCP-1 chemotaktisch an den Ort der Entzündung gelockt werden^{35, 36}. Zusätzlich dazu fördert MCP-1 die Angiogenese und hat Anteil an allergischen Entzündungs-

reaktionen, indem es die Leukotriensynthese und die Histaminausschüttung beeinflusst³⁶. Folglich finden sich bei vielen inflammatorischen Erkrankungen und bei Gewebsschäden wie Asthma bronchiale, rheumatoider Arthritis, renalen und myokardialen Ischämien erhöhte MCP-1-Werte³⁶. Auch weisen Patienten mit Atherosklerose höhere MCP-1 Spiegel im Blut auf im Vergleich zu gesunden Kontrollen^{22, 35, 36}. Letztendlich finden sich auch im atheromatösen Plaque hohe MCP-1-Konzentrationen, die für die Anlockung von Makrophagen, aus denen dann die sogenannten Schaumzellen entstehen⁴¹, verantwortlich sind. Bei Patienten mit Vorhofflimmern konnten ebenfalls, im Verhältnis zu gesunden Kontrollen, erhöhte Serumwerte von MCP-1 gezeigt werden⁴².

1.3.3 Chromogranin A (CgA)

CgA gehört zur Granin-Familie und ist ein hitzestabiles, saures und hydrophiles Glykoprotein^{43, 44}. Es ist Bestandteil von sekretorischen Vesikeln, sogenannten „chromaffin granules“⁴³ oder „dense-core secretory granules“⁴⁴, in endokrinen Zellen, Neuronen und neuroendokrinen Zellen⁴³. Als Bestandteil der sekretorischen Vesikel wird CgA zusammen mit den jeweiligen Hormonen, Neurotransmittern und Neuropeptiden sezerniert^{43, 44}.

Bei gesunden Personen stammt ein Großteil des im Blut zirkulierenden CgA aus den Zellen des Nebennierenmarks^{43, 44}. Eine Vielzahl von Umständen, Krankheiten und Medikamenten beeinflusst den CgA-Spiegel. Die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren und Histamin-Rezeptor-antagonisten, ebenso wie von Corticosteroiden, führt zu erhöhten Werten. Endokrine Störungen, neuroendokrine Tumoren, Gastritiden vom Typ A und B, entzündliche Erkrankungen und Niereninsuffizienz sind einige der Erkrankungen mit erhöhten CgA-Spiegeln. Im kardiovaskulären Bereich sind es die arterielle Hypertonie, die Herzinsuffizienz und das akute Koronarsyndrom, die höhere CgA-Werte aufweisen⁴³⁻⁴⁵. Auch bei Stress, sei er nun physischer, wie bei einem Marathonlauf, oder psychischer Natur, wie im Tierversuch bei immobilisierten Ratten, misst man höhere Serumwerte von CgA²³ bzw. eine vermehrte Bildung von CgA-messengerRNA⁴⁶.

CgA selbst wird für die Bildung und Reifung von sekretorischen Vesikeln benötigt^{43, 44}. Außerhalb der Zelle können aus CgA proteolytisch mehrere biologisch aktive Peptide gebildet werden: Pancreastatin beeinflusst Glukose- und Lipidstoffwechsel. Prochromacin und Chromacin entfalten beide eine direkte antibakterielle und antifungale Wirkung. Catestatin übt einen negativen Feedback-Mechanismus auf die Katecholaminfreisetzung aus und scheint das Herz vor sympathischer Überstimulation zu schützen. Die Vasostatine I und II wirken vasodilatatorisch, sind jeweils negativ inotrop und Vasostatin II wirkt zusätzlich negativ chronotrop. Durch ihre hemmende Wirkung verhindern Catestatin und die Vasostatine I und II vermutlich eine Überlastung des Herzens unter Stressbedingungen^{43, 44, 47}. Des Weiteren schützt Vasostatin I vermutlich vor TNF α -induzierten Endothelschäden⁴⁴ und zeigt im Tierversuch antiarrhythmische Effekte in einem Vorhofflimmermodell bei Hunden⁴⁸.

1.4 Einfluss von Stress auf Vorhofflimmern

Bei Vorhofflimmern scheint Stress sowohl ein längerfristiger (chronischer) Risikofaktor^{4, 5}, als auch ein kurzfristiger (akuter) Trigger zu sein⁴⁹⁻⁵².

In mehreren klinisch-retrospektiven Studien wurden mit Hilfe von Fragebögen die Umstände kurz vor Eintreten der Rhythmusstörung evaluiert. So befragten Hansson et al. 100 Patienten mit idiopathischem, paroxysmalen Vorhofflimmern und identifizierten vor allem psychischen Stress und körperliche Belastung als Auslöser für Vorhofflimmern⁴⁹. Auch Maryniak et al. konnten bei einer Befragung von 76 Patienten Stress und körperliche Belastung als Initiatoren für das Auftreten von Vorhofflimmern detektieren⁵⁰. Mattioli et al. verglichen in einer Studie 116 Patienten mit akutem, primären Vorhofflimmern mit einer nach Alter und Geschlecht vergleichbaren Kontrollgruppe hinsichtlich des psychologischen Stressprofils und des Persönlichkeitstyps. Dabei zeigte sich, dass in der untersuchten Patientengruppe häufiger ein Verhaltenstyp A, gekennzeichnet durch Leistungsdenken, Aggressivität und Hang zu Ärger, vorlag⁵¹. Für das Triggern von Vorhofflimmern durch Stress wird dabei vor allem die SA-Achse verantwortlich gemacht. β -adrenerge Stimulation

führt im atrialen Myokard zur erhöhten Phosphorylierung von L-Typ- Ca^{2+} -Kanälen und ebenso von Phospholamban⁵³. Dadurch fließt durch die L-Typ- Ca^{2+} -Kanäle mehr Ca^{2+} in die Zelle, wo es durch die SERCA (sarkoplasmatische Ca^{2+} -ATPase), die durch das nun phosphorylierte Phospholamban nicht mehr gehemmt wird, in das sarkoplasmatische Retikulum gepumpt wird (siehe Abbildung 2).

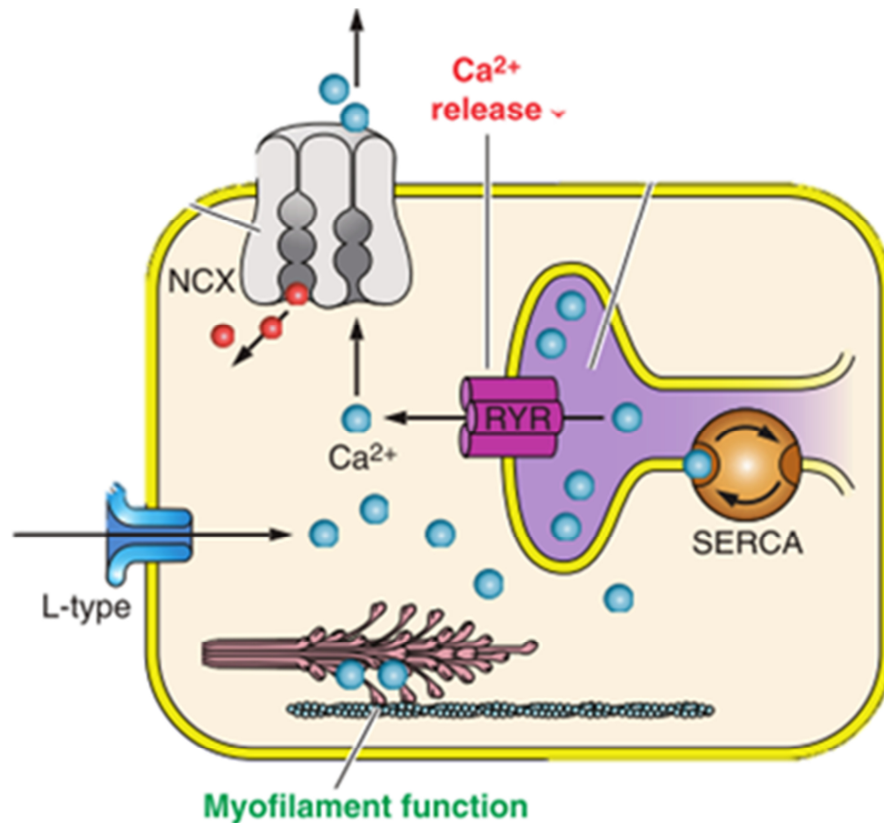


Abbildung 2: schematische Darstellung einer Vorhofsmyokardzelle mit L-Typ- Ca^{2+} -Kanal (Ltype) und $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauscher (NCX) in der Zellmembran. Ryanodinrezeptor (RYR) und sarkoplasmatische Ca^{2+} -ATPase (SERCA) in der Membran des sarkoplasmatischen Retikulums. β -adrenerge Stimulation führt über den L-Typ- Ca^{2+} -Kanal zu einem gesteigerten Ca^{2+} -Einstrom. Außerdem wird durch die β -adrenerge Stimulation die SERCA enthemmt, sodass das eingeströmte Ca^{2+} vermehrt ins sarkoplasmatische Retikulum gepumpt werden kann. Der höhere Ca^{2+} -Gehalt im Cytosol führt zu einer vermehrten Aktivität des $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauschers. Mit dem Transport von einem Ca^{2+} aus der Zelle und drei Na^+ in die Zelle stellt dies einen Nettoeinstrom von positiven Ladungen dar, die die Zelle depolarisieren und somit zu Nachdepolarisationen führen können. Nach Schotten et al.²¹

Bei der nächsten Ca^{2+} -induzierten Ca^{2+} -Freisetzung wird folglich dementsprechend mehr Ca^{2+} aus dem sarkoplasmatischen Retikulum freigesetzt und höhere Ca^{2+} -Werte in der Zelle erreicht⁵³. Diese erhöhten cytosolischen Calciumspiegel wiederum steigern die Aktivität des $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauschers²¹. Jener transportiert drei Na^+ -Ionen in die Zelle und ein Ca^{2+} -Ion aus der Zelle. Unter dem Aspekt der Ladungen betrachtet führt dies zu einem Einwärtsstrom von positiven Ladungen und somit zur

Depolarisation der Zelle, was das Auftreten von Nachdepolarisationen und atrialen Extrasystolen, die Vorhofflimmern auslösen können, fördert^{21, 53}.

Zudem steigert eine sympatho-adrenerge Aktivität die Automatie im Sinusknoten, sodass die Vermutung nahe liegt, dass auch eine abnorme Automatie von ektopten Foki durch sympathoadrenergen Einfluss verstärkt werden könnte was wiederum Vorhofflimmern induzieren kann⁵³.

Wie bereits weiter oben erwähnt hat Stress auch einen längerfristigen (chronischen) Einfluss auf die klassischen kardio-vaskulären Risikofaktoren¹⁷, die zu vielen Erkrankungen führen, die ursächlich für Vorhofflimmern beschrieben sind¹⁸⁻²¹. Im Rahmen der Framingham-Studien, die für viele wichtige Erkenntnisse im Bereich der kardiovaskulären Erkrankungen gesorgt haben, wurde festgestellt, dass Stress – auch unabhängig von den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren - zum Entstehen von Vorhofflimmern beitragen kann. So konnte Eaker et al im Rahmen der prospektiven Framingham-Offspring-Studie mit mehr als 3500 Patienten, die über 10 Jahre verfolgt wurden, zeigen, dass psychische Merkmale wie ein Hang zu Ärger, Feindseligkeit, Anspannung und Ängstlichkeit ein zusätzliches Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern darstellen, die Effekte waren dabei unabhängig von klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren^{4, 5}. Der Mechanismus, der dieser Beobachtung zugrunde liegt, ist dabei bis dato unbekannt.

1.5 Überblick über Vorhofflimmern

1.5.1 Einteilung von Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist mit einer Prävalenz von 1-2% in der Gesamtbevölkerung die häufigste Rhythmusstörung überhaupt¹⁸. Vorhofflimmern gehört zu den supraventrikulären Herzrhythmusstörungen und ist durch unkoordinierte atriale Erregung gekennzeichnet⁵². Dies führt zu einer mechanischen Dysfunktion beider Vorhöfe⁵² und ist durch bestimmte EKG-Veränderungen gut zu diagnostizieren: P-Wellen sind nicht mehr abgrenzbar, stattdessen zeigen sich häufig Flimmerwellen mit unregelmäßiger Frequenz über 300 und mit unregelmäßiger Amplitude und Morphologie. Die

QRS-Komplexe zeigen eine absolute Arrhythmie ohne einen direkten Bezug zu den Flimmerwellen^{18, 20, 52}. Das Vorhofflimmern kann man nach mehreren Gesichtspunkten einteilen. Zum einen kann man unterscheiden, ob es allein, als sogenanntes primäres Vorhofflimmern oder lone atrial fibrillation, oder als sekundäres Vorhofflimmern im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen, beispielsweise koronarer Herzerkrankung, Hypertonie, Herzinsuffizienz und Klappenvitien, auftritt^{19, 20, 52, 54}. Zum anderen wird Vorhofflimmern auch nach seinem Verlauf in fünf Stadien eingeteilt: Das erstmals diagnostizierte Vorhofflimmern, paroxysmales Vorhofflimmern, persistierendes Vorhofflimmern, lang anhaltend persistierendes Vorhofflimmern und permanentes Vorhofflimmern¹⁸.

1.5.2 Pathophysiologie und Risikofaktoren

Bei der Entstehung von Vorhofflimmern wird zwischen einem Initiator, der die Rhythmusstörung startet, und dem Substrat, das die Rhythmusstörung aufrecht erhält, unterschieden⁵².

Die Initiatoren von Vorhofflimmern sind häufig atriale Extrasystolen, die ihren Ursprung meistens in einer ektopen, fokalen elektrischen Aktivität in der Nähe von, oder in den Pulmonalvenen haben. Bei dieser ektopen elektrischen Aktivität handelt es sich, je nach Theorie, entweder um eine abnorme Automatie von Zellen mit eigener Schrittmacherfunktion, um einen Reentry-Kreis (siehe Abbildung 3), oder um sogenannte getriggerte Aktivität durch Membranpotentialschwankungen nach einem Aktionspotential^{21,53}. Diese Membranpotentialschwankungen können als verzögerte Nachdepolarisationen nach vollständiger Repolarisation, häufig im Zusammenhang mit Tachykardien, oder als frühe Nachdepolarisationen während der Repolarisationsphase, dann aber eher bei Bradykardien, auftreten^{21, 53}. Auslöser für solche Nachdepolarisationen oder eine abnorme Automatie können tachykarde oder bradykarde Rhythmusstörungen, atriale Dehnung und sympathisch-parasympathische Veränderungen, zum Beispiel durch Einwirkung von Stress, sein^{21, 52, 53}.

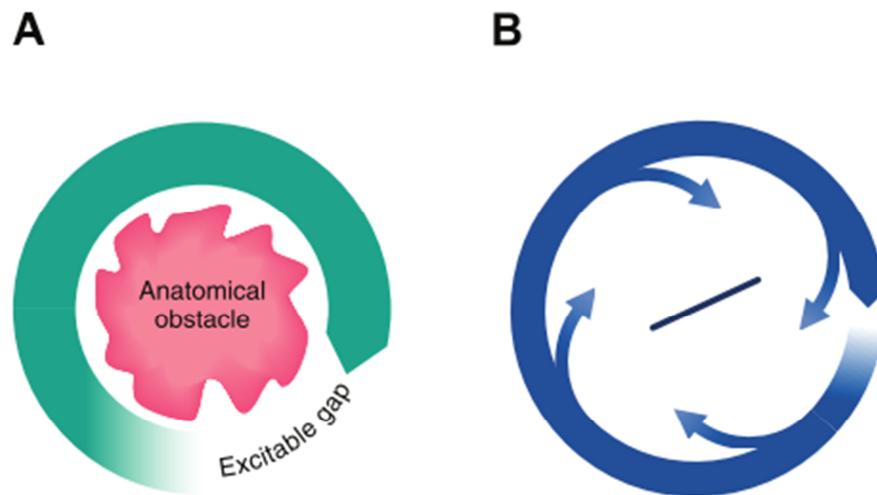


Abbildung 3: Reentry-Kreise um anatomische Barrieren (A) oder um funktionell refraktäre Bereiche (B). Die Erregung trifft im Vorhofmyokard auf eine Barriere, entweder eine anatomische, wie eine Narbe (A), oder eine funktionelle, wie ein kurz zuvor erregtes und deshalb nun refraktäres Gebiet (B). Die Erregung umläuft dann das Hindernis und bei verminderter Überleitungsgeschwindigkeit und einer verkürzten Refraktärzeit kann es dann passieren, dass die Erregung nach einer Kreisbahn um das Hindernis wieder auf erregbares Gebiet trifft (Excitable gap). Ein weiteres Kreisen der Erregung ist die Folge. Nach Schotten et al.²¹

Das Substrat der Rhythmusstörung ist damit das Vorhofmyokard, in dem es durch die verfrüht einfallende Erregungsfront zu einem oder mehreren Reentry-Kreisen kommt. Als Reentry bezeichnet man eine rasch kreisende Erregung, hervorgerufen durch einen unidirektionalen Leitungsblock⁵³ (siehe Abbildung 3).

Die Anfälligkeit des Vorhofmyokards für Vorhofflimmern kann seine Ursache in vielerlei Erkrankungen innerhalb und auch außerhalb des kardiovaskulären Bereichs haben. So ist für Vorhofflimmern eine genetische Disposition bekannt⁵⁴. Auch übermäßiger Alkoholkonsum fördert die Entstehung von Vorhofflimmern⁵⁵. Aus der Endokrinologie sind Schilddrüsendysfunktionen⁵⁶ und Diabetes mellitus⁵⁴ Beispiele für Erkrankungen, die Vorhofflimmern begünstigen. Außerdem sind wettkampfmäßiger Ausdauersport⁵⁷ und wiederum Stress, im Sinne von psychischer Erregung, Anspannung, Ängstlichkeit^{5, 58} und klassischem Typ-A-Verhalten^{4, 51} als längerfristige Risikofaktoren für die Entwicklung von Vorhofflimmern identifiziert worden. Innerhalb des kardiovaskulären Gebietes führen viele Erkrankungen zu einer interzellulären Fibrose, die zu dem Verlust von Gap junctions zwischen den Vorhofkardiomyozyten führt, was zum einen die Überleitungsgeschwindigkeit vermindert und zum anderen die Heterogenität in der Erregungsausbreitung

erhöht⁵³. Zusammen mit einer verkürzten, effektiven Refraktärphase sind dies wesentliche Punkte in der Entstehung und Aufrechterhaltung von Reentry-Kreisen und somit von Vorhofflimmern^{21, 53}. Dieser Zusammenhang ist beispielsweise für arterielle Hypertonie, Mitralklappenvitien, Herzinsuffizienz, herzchirurgische Eingriffe und entzündliche Vorgänge gezeigt worden^{18, 19, 21}. Auch Vorhofflimmern selbst verstärkt diese Veränderungen, die man als atriales Remodelling bezeichnet^{18, 21, 53, 59}.

1.5.3 Symptome und Therapieoptionen

Durch die unregelmäßigen, meist tachykarden Herzaktionen bei Vorhofflimmern kommt es zu einem Abfall des Herzzeitvolumens. Die betroffenen Personen haben somit häufig Palpitationen, eingeschränkte körperliche Belastbarkeit, Dyspnoe, Schwindel und Synkopen⁵⁴. Zusätzlich dazu kann es aufgrund der veränderten Hämodynamik im Vorhof zur Thrombenbildung, vor allem im linken Vorhof, kommen. Dies führt zu einem teils stark erhöhten Thrombembolie- und Schlaganfallrisiko^{18, 52, 54}. Insgesamt betrachtet führt Vorhofflimmern zu einer verdoppelten Sterblichkeitsrate¹⁸, häufigen Krankenhausaufenthalten³³ und zu einer stark eingeschränkten Lebensqualität⁵⁰.

Die Behandlung von Vorhofflimmern zielt vor allem darauf ab, die Symptome zu lindern und schwerwiegende Komplikationen (hier ist vor allem der Apoplex zu nennen) zu vermeiden. Dazu stützt sich die Behandlung, neben der Therapie von zugrundeliegenden Erkrankungen, auf drei große Säulen: Die orale Antikoagulation, die Frequenzkontrolle und die Rhythmuskontrolle¹⁸.

Die orale Antikoagulation erfolgt beispielsweise mit Dabigatran (Thrombininhibitor), Rivaroxaban (Faktor X Inhibitor) oder Marcumar als Vitamin-K-Antagonist⁶⁰. Sie wird nach einer patientenbezogenen Risikoeinschätzung für das thrombembolische Schlaganfallrisiko mit Hilfe des CHA₂DS₂-VASc-Scores verabreicht¹⁸ (siehe Tabelle 1).

Risikofaktor	Punktwert
Herzinsuffizienz/LV Dysfunktion	1
Hypertonie	1
Alter ≥ 75	2
Diabetes Mellitus	1
Schlaganfall/TIA/thrombembolisches Ereignis	2
Gefäßerkrankung	1
Alter 65-74	1
Geschlecht (d.h. weibliches Geschlecht)	1
Maximaler Punktwert	9
Schlaganfallrisiko in Bezug auf den erreichten Punktwert	
0	0%
1	1,3%
2	2,2%
3	3,2%
4	4,0%
5	6,7%
6	9,8%
7	9,6%
8	6,7%
9	15,2%

Tabelle 1: Risikofaktoren innerhalb des CHA₂DS₂-VASc-Scores, die dazugehörigen Punktwerte und das Schlaganfallrisiko für die Punktwerte von 1 bis 9¹⁸

Ab einem Wert von 1 oder mehr ist eine orale Antikoagulation empfohlen, während bei einem Wert von 0 auf orale Antikoagulation verzichtet werden kann, da hier das Risiko für Blutungen durch die orale Antikoagulation höher einzuschätzen ist, als das verminderte Schlaganfallrisiko⁶⁰.

Für die Frequenzkontrolle werden β -Blocker, nicht-dihydropyridinische Kalziumkanalblocker (Verapamil, Diltiazem), Digitalisglycoside und Antiarrhythmika der Klasse III (Amiodaron) benutzt. Meist führt bereits die Frequenzkontrolle zu einem Nachlassen von klinischen Symptomen wie Palpitationen, Dyspnoe oder Schwindel¹⁸.

Unter Rhythmuskontrolle versteht man die Konversion in den Sinusrhythmus. Der Sinusrhythmus kann medikamentös (beispielsweise durch Antiarrhythmika Klasse I oder III) herbeigeführt werden, durch elektrische Kardioversion, oder interventionell mittels einer Katheterablation¹⁸. Wesentlicher Bestandteil der Katheterablation ist die Pulmonalvenenisolation, die die Pulmonalvenen mit gezielter Narbensetzung, beispielsweise durch Radiofrequenzstrom, elektrisch vom Vorhofmyokard isoliert. Dadurch können frühzeitig auftretende Pulmonalvenenpotentiale nicht mehr ins Vorhofmyokard laufen und dort zu Vorhofflimmern führen⁶¹.

Hinsichtlich Gesamtmortalität und kardiovaskulärer Mortalität besteht kein prognostischer Unterschied zwischen Frequenz- und Rhythmuskontrolle^{18, 62, 63}. Somit ist für die Wahl der beiden Therapieoptionen eine sorgfältige Abwägung zwischen dem eventuellen zusätzlichen Nutzen einer Rhythmuskontrolle, zum Beispiel bei jungen, körperlich aktiven und symptomatischen Patienten, und den erhöhten Risiken und Nebenwirkungen, beispielsweise einer Katheterablation, nötig¹⁸.

1.6 Zielsetzung der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es herauszufinden, ob, und wenn ja wie die Serumparameter CgA, MCP-1 und ET-1 bei Patienten mit Vorhofflimmern verändert sind im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Zudem soll untersucht werden, ob die Parameter einen prädiktiven Wert in Bezug auf einen Therapieerfolg nach Katheterablation haben. Zu diesem Zweck werden bei 100 Patienten, die eine Katheterablation erhalten, vor und drei Monate nach der Behandlung Serumproben entnommen. Als Kontrollgruppe fungierten 40 freiwillige, gesunde Probanden. Somit ergeben sich drei konkrete Fragestellungen für diese Arbeit:

- Liegen bei Patienten mit Vorhofflimmern alterierte Spiegel der gemessenen Faktoren vor?
- Führt eine erfolgreiche interventionelle Behandlung zu einer Modifizierung der Werte?
- Kann ein bestimmtes Ausgangsniveau der Parameter als Prädiktor für einen Therapieerfolg dienen?

2.Organisation, Material und Methoden

2.1 Organisation und zeitlicher Ablauf

Um die Serumparameter ET-1, MCP-1 und CgA im Verlauf einer Katheterablation zu erheben, wurden von Patienten, die in der Medizinischen Klinik und Poliklinik I der Ludwig-Maximilians-Universität München wegen Vorhofflimmerns eine Katheterablation erhielten, Blutproben zu zwei, teilweise auch drei, Zeitpunkten entnommen. Die Erste wurde am Tag der Katheterablation vor Durchführung der Intervention entnommen, die Zweite im Rahmen eines Nachsorgetermins drei Monate später und im Falle einer dritten Probenentnahme im Rahmen eines Nachsorgetermines sechs Monate nach der Intervention.

Die gesunden Personen für die Vergleichsgruppe wurden nach Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten ausgewählt.

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten

In die Studie wurden alle Patienten aufgenommen, die eine Katheterablation aufgrund von Vorhofflimmern bekommen haben. Zusätzliche Voraussetzungen waren die schriftliche Einwilligung zur Teilnahme, das Erscheinen zum Nachsorgetermin nach drei, beziehungsweise sechs Monaten und die Vollständigkeit der Nachsorgeuntersuchungen und der Blutproben vom Tag der Ablation und des Nachsorgetermins.

Patienten, die für eine Katheterablation in Frage kamen, wurden nach den Richtlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie für die Behandlung von Vorhofflimmern aus dem Jahr 2010¹⁸ und den dazugehörigen Ergänzungen aus dem Jahr 2012⁶⁰ ausgewählt (siehe Abbildung 4).

Bei Patienten mit symptomatischen, paroxysmalen Vorhofflimmern ohne zugrunde liegenden, strukturellen Herzerkrankungen, wurde die Katheterablation seit den Ergänzungen aus dem Jahr 2012 als First-Line-Therapie neben der medikamentösen Therapie durchgeführt⁶⁰. Vorher hingegen wurden nur solche Patienten, die eine medikamentöse Therapie von vornherein ablehnten, ohne

vorherigen medikamentösen Therapieversuch mit einer Ablation behandelt, da die Evidenzlage noch nicht so eindeutig war¹⁸.

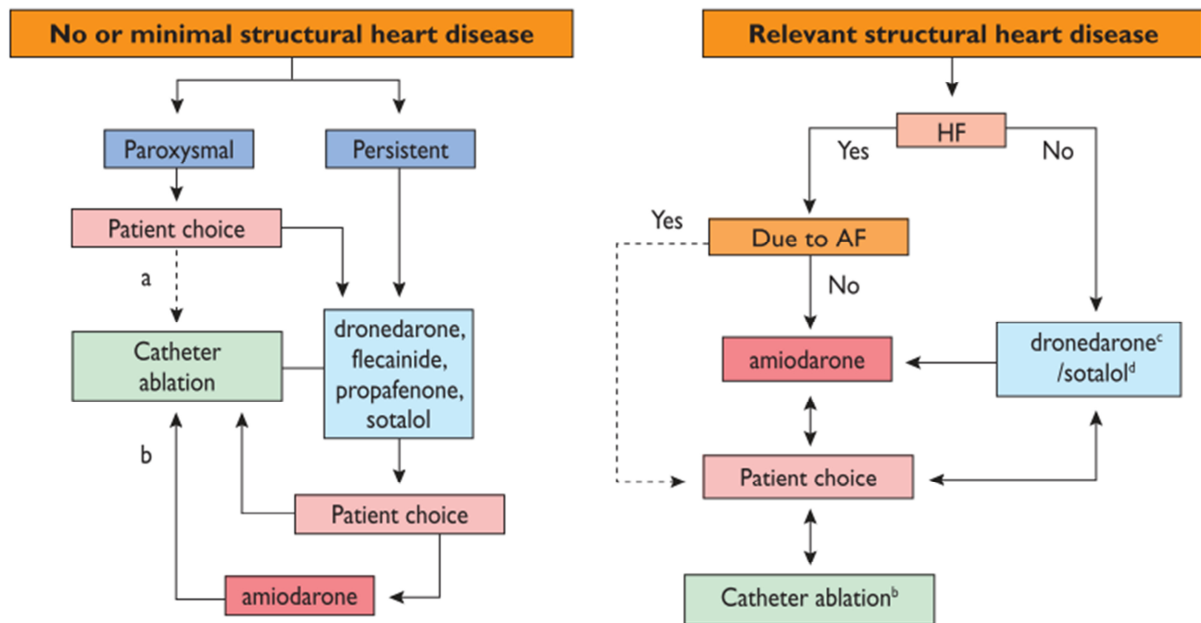


Abbildung 4: Entscheidungsbaum bezüglich medikamentöser oder interventioneller Therapie bei Vorhofflimmern. Vorhofflimmern mit struktureller Herzerkrankung und persistierendes Vorhofflimmern ohne strukturelle Herzerkrankung wird erst nach medikamentösem Therapieversuch mittels Katheterablation behandelt. Bei paroxysmalem Vorhofflimmern ohne strukturelle Herzerkrankung kann dem Patienten die Katheterablation seit 2012 auch als Firstline-Therapie als Alternative zur medikamentösen Behandlung angeboten werden. Nach Camm et al.⁶⁰

Lag ein persistierendes Vorhofflimmern ohne strukturelle Herzerkrankungen vor, oder hatte der Patient Vorhofflimmern mit zugrunde liegender, struktureller Herzerkrankung, wurde die Ablation gemäß den Richtlinien nur bei solchen Patienten durchgeführt, die trotz optimaler, medikamentöser Therapie symptomatisch geblieben waren, oder diese speziell wünschten^{18, 60}.

Ausgeschlossen wurden Patienten, die ihre Zustimmung zur Teilnahme an der Studie nicht gegeben haben. Zudem wurden solche Probanden ausgeschlossen, bei denen entweder die Blutproben oder die Nachsorgeuntersuchungen vom Nachsorgetermin nicht vollständig zu erheben waren.

2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien für Vergleichspersonen

Die freiwilligen Vergleichspersonen wurden nach Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten ausgewählt, nachdem diese ausgewertet worden war.

Ausgeschlossen wurden solche Personen, bei denen anamnestisch folgende Erkrankungen in der Vorgeschichte bekannt waren:

- Rhythmusstörungen, speziell Vorhofflimmern
- Myokardinfarkt
- Koronare Herzerkrankung
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit
- Vitien
- Apoplex
- Chronisch-entzündliche Erkrankungen
- Operationen innerhalb der letzten sechs Monate

2.1.3 Die Katheterablation

Sämtliche Ablationen wurden am Klinikum Großhadern in der Medizinischen Klinik und Poliklinik I der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt. Ziel der Katheterablationen ist die Pulmonalvenenisolation.

Der Patient wird dazu auf den Rücken gelagert und erhält eine Sedierung mit einem Benzodiazepin. Daraufhin wird in der rechten Leiste Lokalanästhetikum subcutan injiziert, bevor mit Hilfe der Seldingertechnik drei Schleusen in die Vena femoralis gelegt werden. Über jede dieser Schleusen wird ein anderer Katheter über das venöse System zum rechten Vorhof des Herzens geschoben. Zusätzlich dazu wird auch über die Arteria femoralis ein Pigtail-Katheter zum Herzen und über die Aortenklappe geschoben. Der erste venöse Katheter ist der Koronarsinuskatheter, der, wie der Name schon sagt, im Sinus coronarius platziert wird. Der Pigtail-Katheter und der Koronarsinuskatheter dienen als Kontrolle und als Landmarken zur besseren Orientierung. Über die zweite Schleuse wird zuerst ein Messer vorgeschoben, das zur atrialen Septumpunktion benötigt wird. Alternativ dazu ist es bei einigen Patienten auch möglich, das atriale Septum über ein persistierendes Foramen ovale zu passieren. Nach der atrialen Septumpunktion wird das Messer wieder entfernt und über die

freigewordene, zweite Schleuse wird nun der Ablationskatheter in den linken Vorhof eingebracht, während die dritte Schleuse als Zugang für den sogenannten Lassokatheter dient, der ebenfalls im linken Atrium platziert wird.

Im Folgenden werden die Pulmonalvenen angiographisch dargestellt, damit der durchführende Arzt einen Überblick über die anatomischen Verhältnisse bekommt. Um die Strahlenbelastung für den Patienten möglichst gering zu halten, werden die Pulmonalvenen im Anschluss daran auch mit Hilfe des Lassokatheters und der angiographischen Bilder in dem CARTO®-3D-Mapping-Programm visualisiert. Zur elektrophysiologischen Untersuchung der Pulmonalvenen wird der Lassokatheter in jede einzelne Pulmonalvene eingebracht, und misst dort Pulmonalvenenpotentiale, sofern welche vorhanden sind (siehe Abbildung 5).

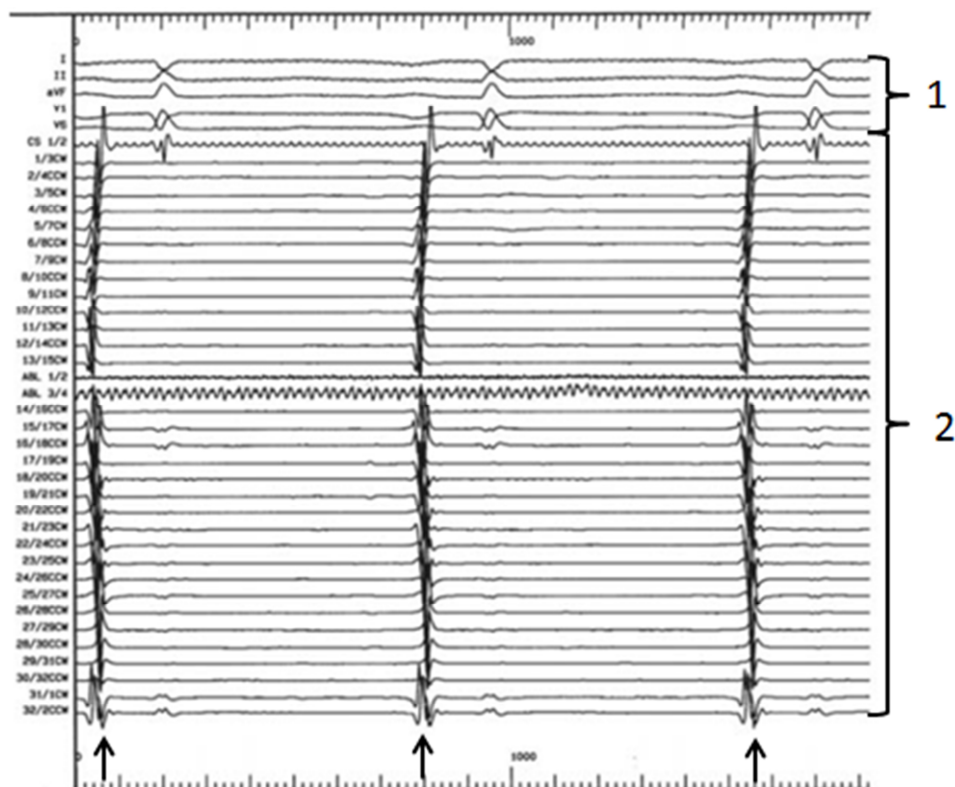


Abbildung 5: intrakardiale Ableitung von Pulmonalvenenpotentialen in einer elektrophysiologischen Untersuchung. Mit ,1' sind die Ableitungen des externen EKGs gekennzeichnet. Die ,2' markiert die einzelnen intrakardialen Ableitungen mittels des eingebrachten Lassokatheters. Die Pfeile kennzeichnen die detektierten Pulmonalvenenpotentiale. Nach Trappe et al.⁶⁴

Pulmonalvenenpotentiale, die so detektiert worden sind, werden dann mit dem Ablationskatheter aufgesucht und es werden mittels Radiofrequenzstrom Läsionen gesetzt, die den Ursprungsort der Pulmonalvenenpotentiale vom Vorhofmyokard elektrisch isolieren.

Der Erfolg der Pulmonalvenenisolation wird durch den sogenannten bidirektionalen Block nach einer halben Stunde Wartezeit und unter Adenosinabgabe kontrolliert. Dies bedeutet, dass gezielt gesetzte Stimulationen nicht mehr aus dem Vorhof in die Pulmonalvenen fortgeleitet werden und ebenso Stimulationen aus den Pulmonalvenen nicht ins Atrium laufen können.

Vor und nach dem Ablationsverfahren werden zur Kontrolle jeweils die Drücke im rechten und linken Vorhof und im linken Ventrikel gemessen. Zusätzlich dazu wird nach dem Entfernen der Katheter mit Hilfe der transthorakalen Echokardiographie der Patient auf einen Perikarderguss, einer wichtigen Komplikation, hin untersucht. Befinden sich alle Werte im Normbereich und kann ein Perikarderguss ausgeschlossen werden, werden die Schleusen entfernt, die Punktionsstellen vernäht und der Patient in die Überwachung entlassen.

2.1.4 Die Follow-Up-Untersuchungen

Die Follow-Up-Untersuchungen nach drei und sechs Monaten fanden in der Rhythmusambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik I der Ludwig-Maximilians-Universität München im Klinikum Großhadern statt. Die Follow-Up-Termine dienen bei der Katheterablation zur Verlaufskontrolle. Dabei soll der Erfolg der Katheterbehandlung beurteilt und die weitere Behandlung entsprechend des Erfolgs abgestimmt werden. Dazu wurde bei allen Patienten eine ausführliche Anamnese erhoben und ein Ruhe-EKG, ein Langzeit-EKG und eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt.

In der Anamnese wurde speziell auf die typischen Symptome des Vorhofflimmerns eingegangen. Die Belastbarkeit, Angina-Pectoris-Beschwerden, Dyspnoe, Belastungsdyspnoe, Palpitationen, Tachykardien, Synkopen und Schwindel wurden jeweils explizit nachgefragt.

Ruhe- und Langzeit-EKG wurden nach folgenden Kriterien auf das Vorliegen eines Vorhof-flimmern-Rezidivs hin untersucht: Fehlende P-Wellen, absolute Arrhythmie der Kammerkomplexe und eventuell das Vorliegen von Flimmerwellen.

In der transthorakalen Echokardiographie wurden die Maße der Herzhöhlen und die Pumpfunktion beurteilt.

Ein Patient galt dann als rezidivfrei, und die Katheterablation somit als Erfolg, wenn die Symptomatik des Patienten sich gebessert hatte und in den EKG-Untersuchungen keine Anzeichen für erneutes Vorhofflimmern vorlagen.

2.2 Materialien

2.2.1 Gerätschaften und Behältnisse

Blutentnahmesystem	Safety-Multifly 20G-Sarstedt
Pipetten	Eppendorf 1000µl und 100µl
Multipette	Eppendorf
Vortex	Heidolph Reax Top
Orbitalschüttler	Heidolph Promax 1020
ELISA Reader	Tecan Genios
Probenröhrchen	Eppendorf Cups
Zentrifuge	Hettich Zentrifugen EBA 20

Tabelle 2: Gerätschaften und Behältnisse

2.2.2 Chemikalien/Reagenzien

R&D Systems QuantiGlo®ELISA	IBL International	R&D Systems
Human Endothelin-1 Immuno- assay Kit	Chromogranin A ELISA Kit	Human CCL2/MCP-1 Quanta- kine SixPak ELISA Kit
Catalog Number: QET00B	RE 53971	Catalog Number DCP00
ET-1 Microplates	Mikrotiterplatten MTP	MCP-1 Microplates
ET-1 Conjugate	Standards A-E CAL A-E LYO	MCP-1 Standard
ET-1 Standard	Kontrolle 1 CONTROL 1 LYO	MCP-1 Conjugate
Assay Diluent RD 1-19	Kontrolle 2 CONTROL 2 LYO	Assay Diluent RD1-83
Calibrator Diluent RD 5-13	Enzymkonjugat ENCONJ	Calibrator Diluent RD6Q
Wash Buffer Concentrate	Assaypuffer ASSAYBUF	Wash Buffer Concentrate
Glo Reagent A	Waschpuffer WASHBUF CONC	Color Reagent A
Glo Reagent B	TMB Substratlösung TMB SUBS	Color Reagent B
	TMB Stopplösung TMB STOP	Stop Solution

Tabelle 3: Chemikalien/Reagenzien der einzelnen ELISAs

2.2.3 Statistik- und Auswertungssoftware

Endnote X6

Microsoft: Excel 2010

SPSS 21

2.3 Messmethodik

2.3.1 Probengewinnung und Lagerung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zwei, bezüglich MCP-1 teilweise auch drei Serumproben pro Patient und eine pro Vergleichsperson ausgewertet. Die erste Serumprobe wurde immer am Tag der Pulmonalvenenisolation kurz vor der eigentlichen Intervention über eine der Schleusen aus der Vena femoralis abgenommen. Die zweite Serumprobe wurde am Tag des Drei-Monats-Follow-up-Termins aus einer antekubitalen Vene entnommen, die dritte am Tag des Sechs-Monats-Follow-Up-Termins. Die Serumproben der Vergleichspersonen wurden ebenfalls aus einer antekubitalen Vene entnommen.

Die Monovetten wurden nach Gerinnung bei 4000 Umdrehungen für 20 Minuten zentrifugiert. Das überstehende Serum wurde in Probenröhrchen abpipettiert, welche dann bis zur Auswertung bei -80°C gelagert wurden.

2.3.2 Double Antibody Sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (Sandwich ELISA)

Mit Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, kurz ELISA, meint man ein immunologisches Nachweisverfahren, welches an Antikörper gekoppelte Enzyme und deren Reaktionen, meist Farbreaktionen, als Quantifizierungsmethode nutzt⁶. Zuerst wird ein erster Antikörper (coating antibody) auf eine ELISA-Mikroplatte gebracht, der sowohl an der Mikroplatte haftet, als auch die Zielsubstanz (Antigen) bindet (precoating; siehe Schritt 1, Abbildung 6)⁶. Durch einen darauf folgenden Waschvorgang werden Antikörper, die nicht an der Platte haften, entfernt. Im nächsten Schritt werden Standards unterschiedlicher, bekannter Konzentrationen und die Proben auf die ELISA-Mikroplatte pipettiert. Während der nachfolgenden Inkubationsphase bindet das Antigen an die mit der Mikroplatte verbundenen coating antibodies (siehe Schritt 2, Abbildung 6)⁶. Es schließt sich ein weiterer Waschvorgang an, um ungebundene Substanzen, die das Ergebnis verfälschen könnten, zu entfernen. Nun wird ein zweiter Antikörper (detection antibody) hinzupipettiert, der ebenfalls das Antigen, allerdings an einem anderen Epitop, bindet und zusätzlich dazu noch mit einem Enzym

verbunden ist. Es folgt wiederum eine Inkubationsphase, in der sich ein Komplex aus coating antibody, Antigen und detection antibody mit dem an ihm gebundenen Enzym ausbildet. Dieser ganze Sandwich-Komplex ist untereinander über das Antigen verbunden und heftet über den coating antibody an der ELISA-Mikrotiterplatte an (Sandwich-ELISA; siehe Schritt 3, Abbildung 6)⁶. Nach einem weiteren Waschvorgang wird die enzymatische Nachweisreaktion durch Hinzufügen des Enzymsubstrates gestartet. Die Umsetzung des Substrates ist je nach gewähltem Enzym-Substrat-Paar mit einem Farbumschlag oder einer Chemolumineszenzentwicklung verbunden (siehe Schritt 4, Abbildung 6)⁶. Nach Ablauf einer standardisierten Zeitspanne wird die enzymatische Reaktion gestoppt und je nach Methode die optische Dichte oder die Lichtentwicklung gemessen.

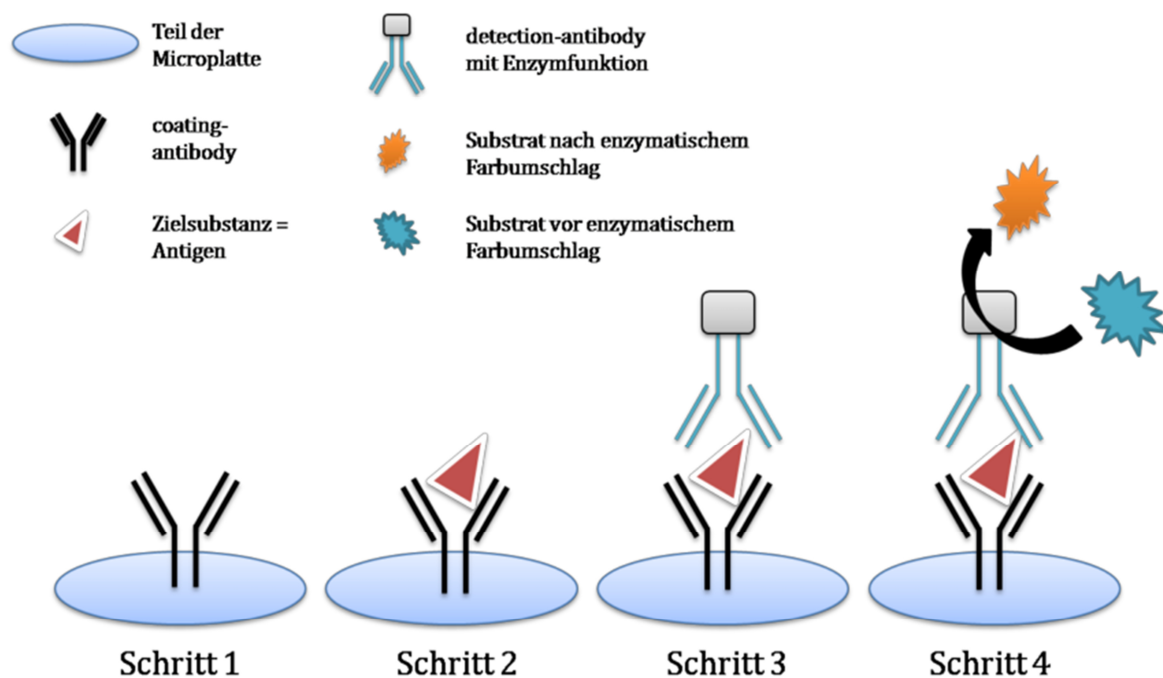


Abbildung 6: Prinzip eines Sandwich ELISAs. Schritt 1: der coating antibody wird auf die Mikrotiterplatte aufgebracht (precoating). Schritt 2: der coating antibody bindet das aufgebrachte Antigen. Schritt 3: der detection antibody bindet ebenfalls an das Antigen und Antikörper-Antigen-Antikörper-Sandwich-Komplex bildet sich. Schritt 4: Ablaufen der enzymatischen Nachweisreaktion mittels des am detection antibody gekoppelten Enzyms. Nach K. Lackermair⁶

Aus den Werten der Standards und deren Konzentrationen lässt sich im Koordinatensystem eine Standardkurve ableiten. Mit einer daraus errechneten polynomischen Interpolationsfunktion lassen sich die Konzentrationen der Proben bestimmen⁶.

2.3.3 Chromogranin A ELISA Kit

Im Vorfeld des eigentlichen Tests wurden die lyophilisierten Standards A-E und die Kontrollen 1 und 2 in jeweils 0,50ml bidestilliertem Wasser rekonstituiert. 30ml konzentrierter Waschpuffer wurden mit 900ml bidestilliertem Wasser verdünnt.

Die Testdurchführung fand bei Raumtemperatur statt. Alle verwendeten Reagenzien und Proben befanden sich ebenfalls auf Raumtemperatur. Die im Kit enthaltenen 96-Well-Mikrotiterplatten waren bereits ab Werk gecooatet, sodass der oben beschriebene Schritt 1 (siehe Abbildung 6) nicht mehr selbst durchgeführt werden musste. Zuerst wurden je 15µl von jedem Standard, jeder Kontrolle und jeder Probe in die Wells der Mikrotiterplatte pipettiert. Von den Standards, den Kontrollen und den Proben wurden Doppelbestimmungen durchgeführt. In den ersten zwei Spalten der Mikrotiterplatten wurden die fünf Standards A-E, die beiden Kontrollen 1 und 2 und zwei Wells als Leerwert gemessen. Die restlichen 80 Wells der Platte wurden zur Doppelbestimmung mit 40 Patientenproben bestückt (siehe Abbildung 7).

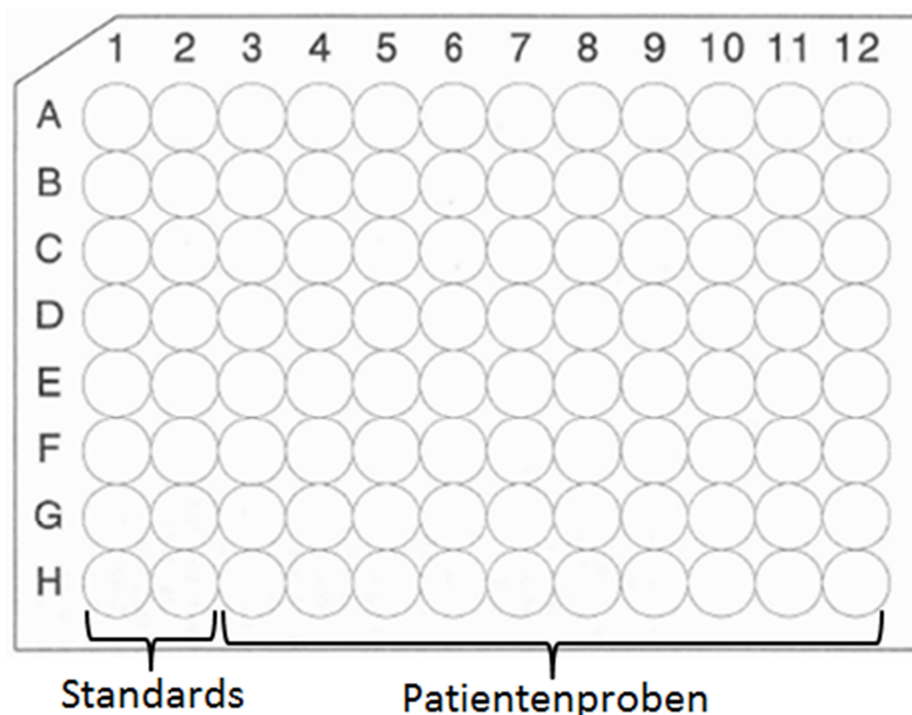


Abbildung 7: schematische Darstellung einer Mikrotiterplatte. In den Spalten 1 und 2 wurden auf jeder Platte die Standards mitgeführt. Die Spalten 3 bis 12 dienten für 40 Patientenproben, die jeweils doppelt bestimmt wurden. Aus Human Endothelin-1 Manual⁶⁵

Nachdem zu jedem Well noch 200µl Assaypuffer hinzupipettiert worden waren, wurde die Platte mit Haftklebefolie abgedeckt und für 60 Minuten bei Raumtemperatur auf dem Orbitalschüttler inkubiert (siehe Schritt 2, Abbildung 6). Als nächstes wurde die Inkubationslösung verworfen und die Platte fünfmal manuell mit dem vorbereiteten Waschpuffer gewaschen. Nun wurden je 100µl Enzymkonjugat (detection antibody, siehe Schritt 3, Abbildung 6) hinzugefügt und der Ansatz wiederum für 60 Minuten auf dem Orbitalschüttler inkubiert. Nach einem erneuten fünfmaligen Waschvorgang wurden 100µl TMB Substratlösung in jedes Well pipettiert, woraufhin sich eine 20minütige Inkubationsphase auf dem Orbitalschüttler anschloss (siehe Schritt 4, Abbildung 6). Die Substratreaktion wurde durch Zugabe von je 100µl TMB Stopplösung beendet. Im ELISA Reader wurde die optische Dichte der einzelnen Wells bei 450nm mit einer Referenzwellenlänge von 650nm gemessen. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe der Konzentrations-/Absorptionswertepaare der fünf Standards, aus denen mit Microsoft Excel 2010 eine polynomische Interpolationsfunktion berechnet wurde, die zur Ermittlung der Probenkonzentrationen diente.

2.3.4 Human Endothelin-1 Immuno-assey Kit

Vor der Testdurchführung wurden die Reagenzien vorbereitet. 100ml konzentrierter Waschpuffer wurden mit 900ml bidestilliertem Wasser verdünnt, sodass man 1000ml Waschpuffer erhielt. 4ml Glo Reagent A wurden mindestens 15 Minuten vor Gebrauch mit 8ml Glo Reagent B vermischt. Dies ergab das Working Glo Reagent, welches die benötigten Enzymsubstrate für Schritt 4 enthält. Der Standard wurde mit 1,0ml bidestilliertem Wasser aufgelöst, was eine Stammlösung von 2500pg/ml ergab. Es wurden 900µl Calibrator Diluent RD5-13 in das Probenröhrchen für den 250pg/ml-Standard pipettiert und je 600µl in die sechs übrigen Probenröhrchen. Zum Herstellen der gewünschten Verdünnungen wurden 100µl der Stammlösung in das Röhrchen für 250pg/ml gegeben, und von diesem Röhrchen ausgehend wurden immer 300µl aus der höheren Verdünnungsstufe in die darauf folgende niedrigere Verdünnungsstufe pipettiert. Auf diese Weise entstanden sieben Standards von 250pg/ml bis 0,34pg/ml (siehe Abbildung 8).

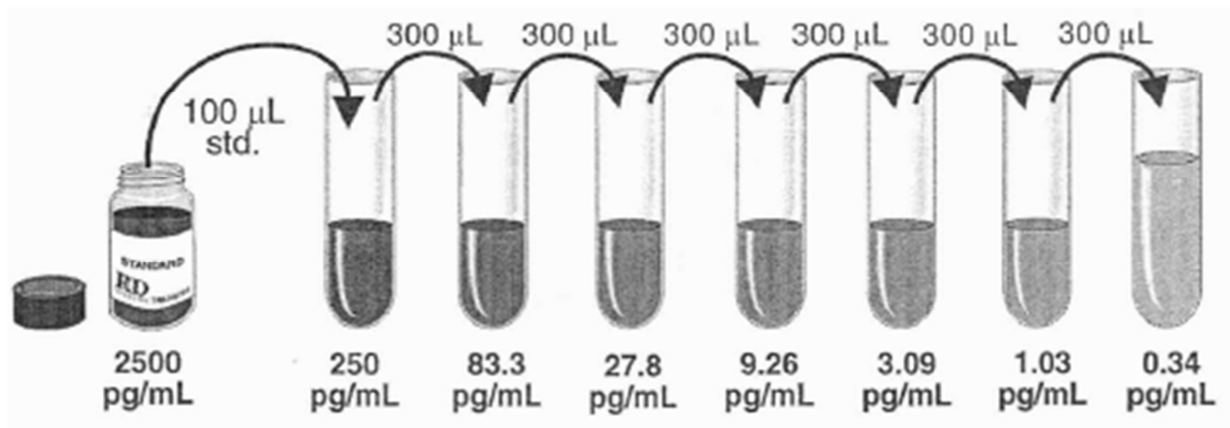


Abbildung 8: Verdünnungsreihe zur Herstellung von ET-1-Standards aus der Stammlösung. Aus Human Endothelin-1 Manual⁶⁵

Die Testdurchführung fand bei Raumtemperatur statt. Alle verwendeten Reagenzien und Proben befanden sich ebenfalls auf Raumtemperatur. Die im Kit enthaltenen 96-Well-Mikrotiterplatten waren bereits ab Werk geccoatet, sodass der oben beschriebene Schritt 1(siehe Abbildung 6), ebenso wie bei CgA, nicht mehr selbst durchgeführt werden musste. Als erstes wurden 100µl Assay Diluent in jedes Well pipettiert. Darauf folgten 100µl von den Standards und den Proben. Von allen Standards und den Proben wurden Doppelbestimmungen durchgeführt. In die ersten zwei Spalten der Mikrotiterplatten wurden die sieben vorbereiteten Standards 250pg/ml bis 0,34pg/ml gegeben. Die letzten zwei Wells der Standardspalten wurden als Leerwerte mitgeführt. Die restlichen 80 Wells der Platte wurden zur Doppelbestimmung mit 40 Patientenproben bestückt (siehe Abbildung 7). Nun wurde der Ansatz für 90 Minuten auf dem Orbitalschüttler inkubiert (siehe Schritt 2, Abbildung 6). Daraufhin wurde die Inkubationslösung verworfen und die Platte mit dem vorbereiteten Waschpuffer viermal manuell gewaschen. Jetzt wurden pro Well 200µl Conjugate (detection antibody, siehe Schritt 3, Abbildung 6) hinzugefügt und der Ansatz auf dem Orbitalschüttler inkubiert. Nach drei Stunden wurde die Conjugate-Lösung verworfen und die Platte viermal manuell mit dem Waschpuffer gewaschen. Es wurden 100µl des vorbereiteten Working Glo Reagent in jedes Well pipettiert und der Ansatz für 10 Minuten auf dem Orbitalschüttler inkubiert (siehe Schritt 4, Abbildung 6). Im ELISA-Reader wurde die Chemolumineszenz für 0,5 Sekunden pro Well vermessen. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe der Konzentrations-/Chemolumineszenzwertepaare der sieben

Standards, aus denen mit Microsoft Excel 2010 ebenfalls eine polynomische Interpolationsfunktion berechnet wurde, die zur Ermittlung der Probenkonzentrationen diente.

2.3.5 Human CCL2/MCP-1 Quantakine SixPak ELISA Kit

Auch hier wurden vor der Testdurchführung die Reagenzien vorbereitet. 20ml des konzentrierten Waschpuffers wurden mit 480ml bidestilliertem Wasser verdünnt, sodass man 500ml verdünnten Waschpuffer erhielt. Die Color Reagents A und B wurden im Verhältnis eins zu eins gemischt, wodurch man die Substratelösung für Schritt 4 erhielt. Der MCP-1-Standard wurde mit 5,0ml Calibrator Diluent RD6Q gelöst. Daraus resultierte eine Stammlösung von 2000pg/ml. Mit dieser wurde dann eine Verdünnungsreihe etabliert: In sechs Probenröhrchen wurden je 500µl Calibrator Dliuent RD6Q pipettiert. In das 1000pg/ml-Röhrchen wurden dann 500µl der Stammlösung gegeben, aus dem 1000pg/ml-Röhrchen dann 500µl in das 500pg/ml-Röhrchen und so weiter, bis man bei dem 31,2pg/ml-Röhrchen angelangt war. Auf diese Art und Weise erhielt man sieben Standards von 2000pg/ml (unverdünnte Stammlösung) bis zu 31,2pg/ml (letzte Verdünnungsstufe) und der Calibrator Diluent RD6Q allein diente als Leerwert (siehe Abbildung 9). Die Standards wurden mindestens 15 Minuten vor Gebrauch angefertigt.

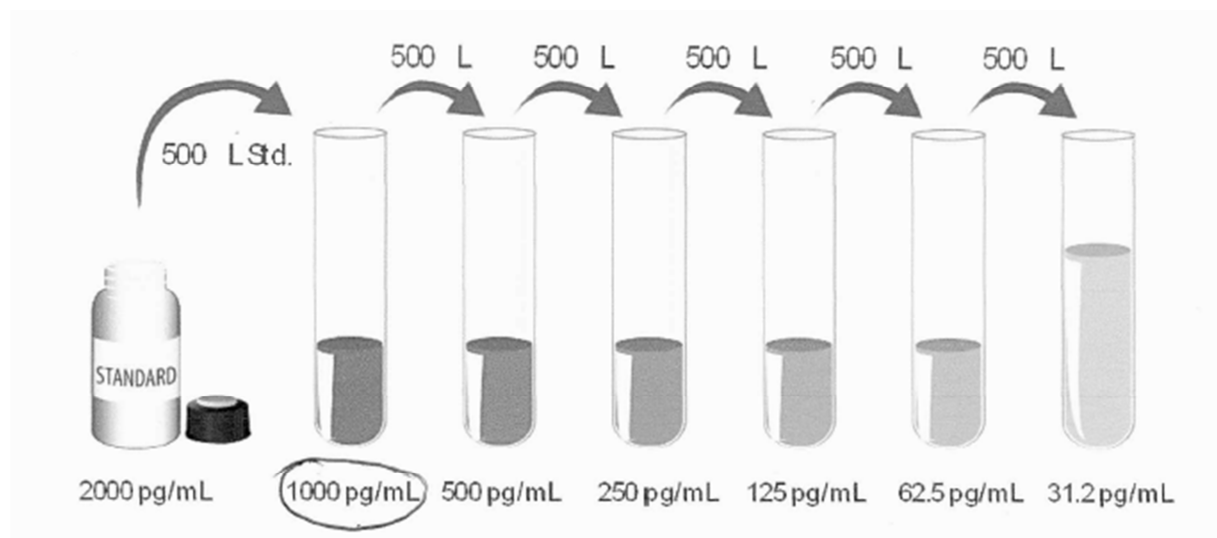


Abbildung 9: Verdünnungsreihe zur Herstellung von MCP-1-Standards aus der Stammlösung. Aus Human Ccl2/Mcp-1 Immunoassey Manual⁶⁶

Die Testdurchführung fand bei Raumtemperatur statt. Alle verwendeten Reagenzien und Proben befanden sich ebenfalls auf Raumtemperatur. Die im Kit enthaltenen 96-Well-Mikrotiterplatten waren bereits ab Werk gecoatet, sodass der oben beschriebene Schritt 1 (siehe Abbildung 6), ebenso wie bei den oben beschriebenen ELISA-Kits, nicht mehr selbst durchgeführt werden musste. Zu Beginn wurden 50µl Assay Diluent RD1-83 in jedes Well pipettiert. Danach wurden in die entsprechenden Wells je 200µl Standard oder Proben gegeben. Von allen Standards und Proben wurden Doppelbestimmungen durchgeführt. Die ersten zwei Spalten der Mikrotiterplatte wurden für die sieben Standards und den Leerwert genutzt (siehe Abbildung 7). Die restlichen 80 Wells wurden mit 40 Patientenproben zur Doppelbestimmung gefüllt (siehe Schritt 2, Abbildung 6). Nach einer zweistündigen Inkubationsphase auf dem Orbitalschüttler wurde die Inkubationslösung verworfen und es folgte ein dreimaliger, manueller Waschvorgang. Als nächstes wurden zu jedem Well 200µl von MCP-1 Conjugate hinzugefügt und der Ansatz für zwei Stunden auf dem Orbitalschüttler inkubiert (siehe Schritt 3, Abbildung 6). Darauf erfolgte ein erneuter, dreimaliger, manueller Waschvorgang, an den sich das Hinzufügen von 200µl der vorbereiteten Substratelösung pro Well anschloss (siehe Schritt 4, Abbildung 6). Nach einer Inkubationsphase von 30 Minuten unter Lichtschutz auf dem Orbitalschüttler wurde die enzymatische Reaktion durch Zugabe von 50µl der Stop Solution beendet. Im ELISA Reader wurde die optische Dichte der einzelnen Wells bei 450nm mit einer Referenzwellenlänge von 540nm gemessen. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe der Konzentrations-/Absorptionswertepaare der sieben Standards und des Leerwerts, aus denen mit Microsoft Excel 2010 eine polynomische Interpolationsfunktion berechnet wurde, die zur Ermittlung der Probenkonzentrationen diente.

2.4 Statistik

Zur statistischen Auswertung wurde das Programm SPSS 21 verwendet. Aufgrund nicht normal verteilter Daten wurden nichtparametrische Tests angewandt. Für verbundene Situationen kam der Wilcoxon-Test zur Anwendung, für unverbundene Situationen der Mann-Whitney-U-Test. Bei dichotomen Variablen wurde der exakte Test nach Fisher verwendet. P-Werte kleiner als 0,05 wurden als statistisch signifikant angenommen, P-Werte kleiner als 0,01 als statistisch hochsignifikant. In verwendeten Diagrammen sind statistisch signifikante Ergebnisse mit ,*' gekennzeichnet und statistisch hochsignifikante Ergebnisse mit ,**'.

3. Ergebnisse

3.1 Charakteristika der Patienten und der Vergleichspersonen

Insgesamt wurden im Zeitraum vom 29.07.2010 bis zum 27.11.2012 96 Patienten eingeschlossen. Der Altersdurchschnitt lag bei 61,8 Jahre am Tage der Ablation, mit einer Standardabweichung (SD) von 10,98 Jahren. 58 Patienten (60,4%) waren männlich und demzufolge waren 38 (39,6%) weiblich. Es wurde zwischen paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern unterschieden. 69 Probanden (71,9%) hatten paroxysmales Vorhofflimmern und 27 (28,1%) persistierendes. 19 Patienten (19,8%) hatten zudem eine koronare Herzerkrankung (KHK) und bei zehn Probanden (10,4%) wurde in der Vorgeschichte bereits einmal eine Ablation wegen Vorhofflimmerns durchgeführt. Im Drei-Monats-Follow-Up wurde bei 16 Patienten (16,7%) ein Rezidiv von Vorhofflimmern festgestellt. Innerhalb der drei Monate bekamen 91 Patienten (94,8%) einen β -Blocker, 24 (25,0%) ein Antiarrhythmikum der Klasse I und 13 (13,5%) ein Antiarrhythmikum der Klasse III (siehe Tabelle 4).

Alter in Jahren	61,8 \pm 10,98(SD)
Männer	60,4% (58)
Frauen	39,6% (38)
Paroxysmales VHF	71,9% (69)
Persistierendes VHF	28,1% (27)
KHK	19,8% (19)
Vorablation	10,4% (10)
Rezidiv	16,7% (16)
β-Blocker	94,8% (91)
Antiarrhythmika I	25,0% (24)
Antiarrhythmika III	13,5% (13)

Tabelle 4: Patientcharakteristika insgesamt im Überblick

Außerdem wurden die Patientencharakteristika noch einmal nach dem Rezidivstatus zum Zeitpunkt von drei Monaten aufgeschlüsselt, dargestellt und untersucht.

16 Probanden (16,7%) hatten ein Rezidiv von Vorhofflimmern zum Zeitpunkt von drei Monaten und 80 Probanden (83,3%) waren zum Zeitpunkt von drei Monaten rezidivfrei. Innerhalb der Gruppe mit Rezidiv waren zehn Patienten (62,5%) männlich und sechs (37,5%) weiblich. In der rezidivfreien Gruppe waren 48 Patienten (60%) männlich und 32 (40%) weiblich. Im exakten Test nach Fisher konnte keine signifikante Abhängigkeit zwischen Geschlecht und Rezidivstatus nachgewiesen werden (P-Wert: 1,00). Der Altersdurchschnitt der Rezidivpatienten lag bei 64,1 Jahren, mit einer Standardabweichung (SD) von 9,24 Jahren. Der Altersdurchschnitt der rezidivfreien Probanden lag bei 61,3 Jahren, mit einer Standardabweichung von 11,29 Jahren. Im Mann-Whitney-U-Test konnte kein signifikanter Unterschied im Alter der Patienten mit und ohne Rezidiv gezeigt werden (P-Wert: 0,455). Elf der Rezidivpatienten (68,8%) hatten paroxysmales Vorhofflimmern und fünf (31,3%) persistierendes. In der rezidivfreien Gruppe hatten 58 Probanden (72,5%) paroxysmales Vorhofflimmern und 22 (27,5%) persistierendes. Auch hier konnte im exakten Test nach Fisher keine signifikante Abhängigkeit zwischen Rezidivstatus und Art des Vorhofflimmerns festgestellt werden (P-Wert: 0,766). Zwei Probanden (12,5%) der Rezidivgruppe wurden in der Vorgeschichte bereits mittels einer Katheterablation behandelt und in der Gruppe der rezidivfreien Patienten waren es acht Patienten (10,0%). Hier gab es ebenfalls keine signifikant nachweisbare Abhängigkeit zwischen Rezidivstatus und Vorablation im exakten Test nach Fisher (P-Wert: 0,671). Bei der Rezidivgruppe hatten fünf Patienten (31,3%) eine koronare Herzerkrankung (KHK) und in der rezidivfreien Gruppe waren es 14 Probanden (17,5%). Genau wie bei Vorhofflimmerart und Vorablation konnte auch hier keine signifikante Abhängigkeit von koronarer Herzerkrankung und Rezidivstatus gezeigt werden (P-Wert: 0,299). 14 der Rezidivpatienten (87,5%) erhielten einen β -Blocker, vier (25,0%) ein Antiarrhythmikum der Klasse I und zwei (12,5%) ein Antiarrhythmikum der Klasse III. Bei den rezidivfreien Patienten erhielten 77 (96,3%) einen β -Blocker, 20 (25,0%) ein Antiarrhythmikum der Klasse I und elf (13,8%) ein Antiarrhythmikum der Klasse III. Es gab keinen statistisch signifikanten

Zusammenhang zwischen der Einnahme von β -Blockern (P-Wert: 0,193), Antiarrhythmika der Klasse I (P-Wert: 1,00), Antiarrhythmika der Klasse III (P-Wert: 1,00) und dem Rezidivstatus (siehe Tabelle 5).

	Rezidiv	
	ja	Nein
Gesamt	16,7% (16)	83,3% (80)
Anteil der Männer (p=1,00)	62,5% (10)	60% (48)
Anteil der Frauen (p=1,00)	37,5% (6)	40% (32)
Alter in Jahren (p=0,455)	64,1 \pm 9,24(SD)	61,3 \pm 11,29(SD)
Anteil an paroxysmalen VHF (p=0,766)	68,8% (11)	72,5% (58)
Anteil an persistierendem VHF (p=0,766)	31,3% (5)	27,5% (22)
Anteil an Patienten mit Vorablationen (p=0,671)	12,5% (2)	10,0% (8)
Anteil an KHK-Patienten (p=0,299)	31,3% (5)	17,5% (14)
β-Blocker (p=0,193)	87,5% (14)	96,3% (77)
Antiarrhythmika I (p=1,00)	25,0% (4)	25,0% (20)
Antiarrhythmika III (p=1,00)	12,5% (2)	13,8% (11)

Tabelle 5: Patientencharakteristika der Rezidivuntergruppen

Bei einer Subpopulation von 55 Patienten wurde sechs Monate nach der Pulmonalvenenisolation eine zusätzliche Messung von MCP-1 durchgeführt, um den Verlauf der Rezidivuntergruppen besser beurteilen zu können. Der Altersdurchschnitt dieser Subpopulation lag bei 61,7 Jahren, mit einer Standardabweichung (SD) von 11,04 Jahren. 21 (38,2%) Patienten der Subpopulation waren weiblich und 34 (61,8%) waren männlich. Von diesen Patienten hatten nach sechs Monaten sechs (10,9%) ein Rezidiv des Vorhofflimmerns (siehe Tabelle 6).

Alter	61,7 ± 11,04(SD)
Männer	61,8% (34)
Frauen	38,2% (21)
Rezidiv nach sechs Monaten	10,09% (6)

Tabelle 6: Überblick über Alter, Geschlecht und Rezidivstatus der hinsichtlich MCP-1 nach sechs Monaten untersuchten Subpopulation.

Die Kontrollgruppe (40 freiwilligen Vergleichspersonen) war im Durchschnitt 60,2 Jahre alt, mit einer Standardabweichung (SD) von 12,58 Jahren. Im Mann-Whitney-U-Test ergab das keinen signifikanten Altersunterschied im Vergleich zum Patientenkollektiv (P-Wert: 0,524). 21 (52,5%) der Vergleichspersonen waren Männer und 19 (47,5%) waren Frauen, was im exakten Test nach Fisher keinen signifikanten Unterschied in der Geschlechterverteilung bei den Vergleichspersonen und den Patienten darstellt (P-Wert: 0,488; siehe Tabelle 7).

	Patienten (96)	Vergleichspersonen (40)
Alter in Jahren (p=0,524)	61,8±10,98(SD)	60,2±12,58(SD)
Männer (p=0,448)	60,4% (58)	52,5% (21)
Frauen (p=0,448)	39,6% (38)	47,5% (19)

Tabelle 7: Alters- und Geschlechterverteilung der Patienten und der Vergleichspersonen im Überblick.

3.2 Chromogranin A

Zuerst wurden Die CgA-Werte der Patienten vor der Behandlung mit den CgA-Werten der Kontrollpersonen verglichen. Der Median der Patienten ohne Behandlung lag bei 13,8 ng/ml (siehe Abbildung 10, Patienten prae Ablation), während die Vergleichspersonen einen Median von 25,6 ng/ml zeigten (siehe Abbildung 10, Vergleichspersonen). Damit hatten die Patienten vor der Behandlung im Mann-Whitney-U-Test statistisch hochsignifikant niedrigere CgA-Werte (P-Wert: 0,007) als die Vergleichspersonen (siehe Abbildung 10, markierte Klammer).

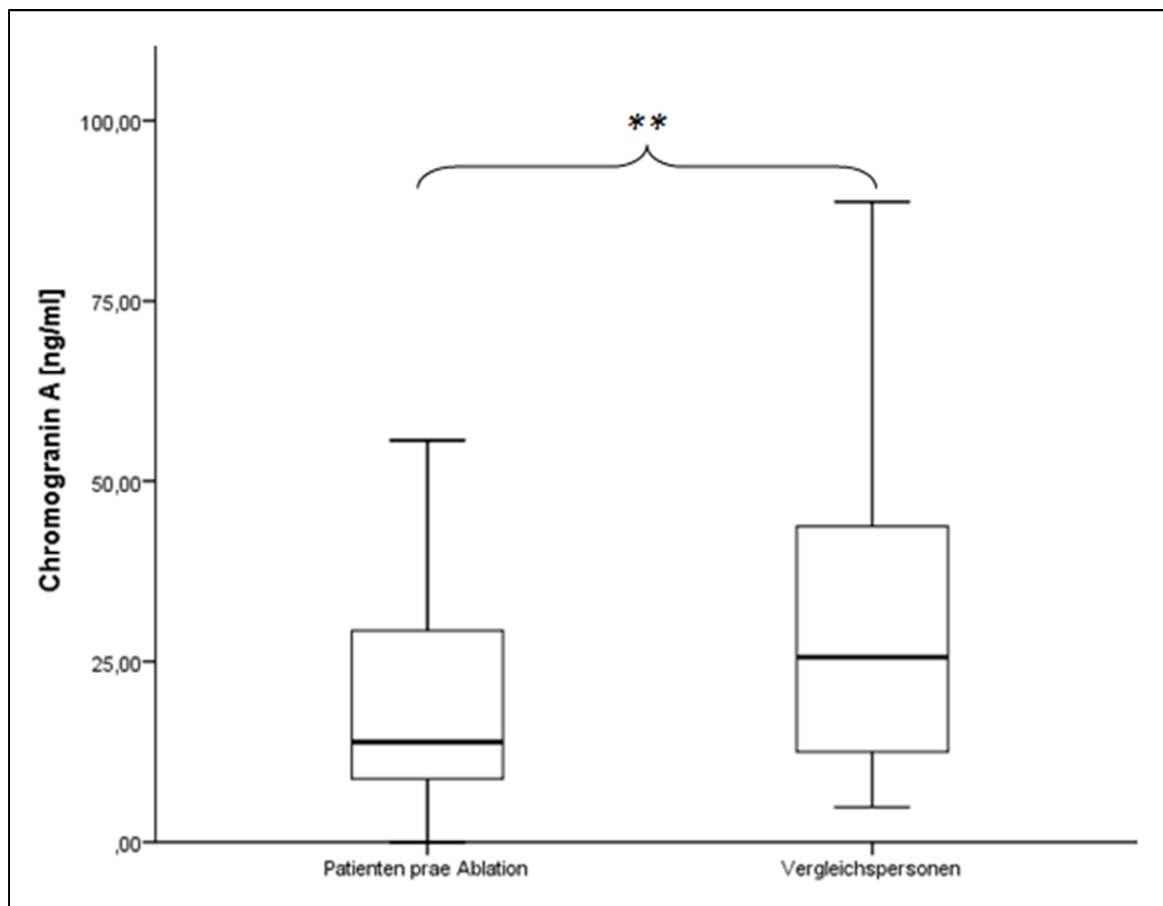


Abbildung 10: CgA-Level der Patienten prae Ablation (Median 13,8 ng/ml) und der Vergleichspersonen (Median 25,6 ng/ml)

Daraufhin wurden die CgA-Werte aller Patienten im Verlauf betrachtet. Der Median der CgA-Konzentration vor der Ablation (siehe Abbildung 11, prae Ablation) lag bei 13,8 ng/ml. Drei Monate

nach der Ablation lag der Median bei 19,3 ng/ml (siehe Abbildung 11; 3 Monate post Ablation). Im Wilcoxon-Test ist ein statistisch hochsignifikanter Anstieg der CgA-Werte (P-Wert: 0,003) vom Zeitpunkt vor der Ablation bis zum Drei-Monats-Follow-Up-Termin nachweisbar (siehe Abbildung 11, Klammer, **).

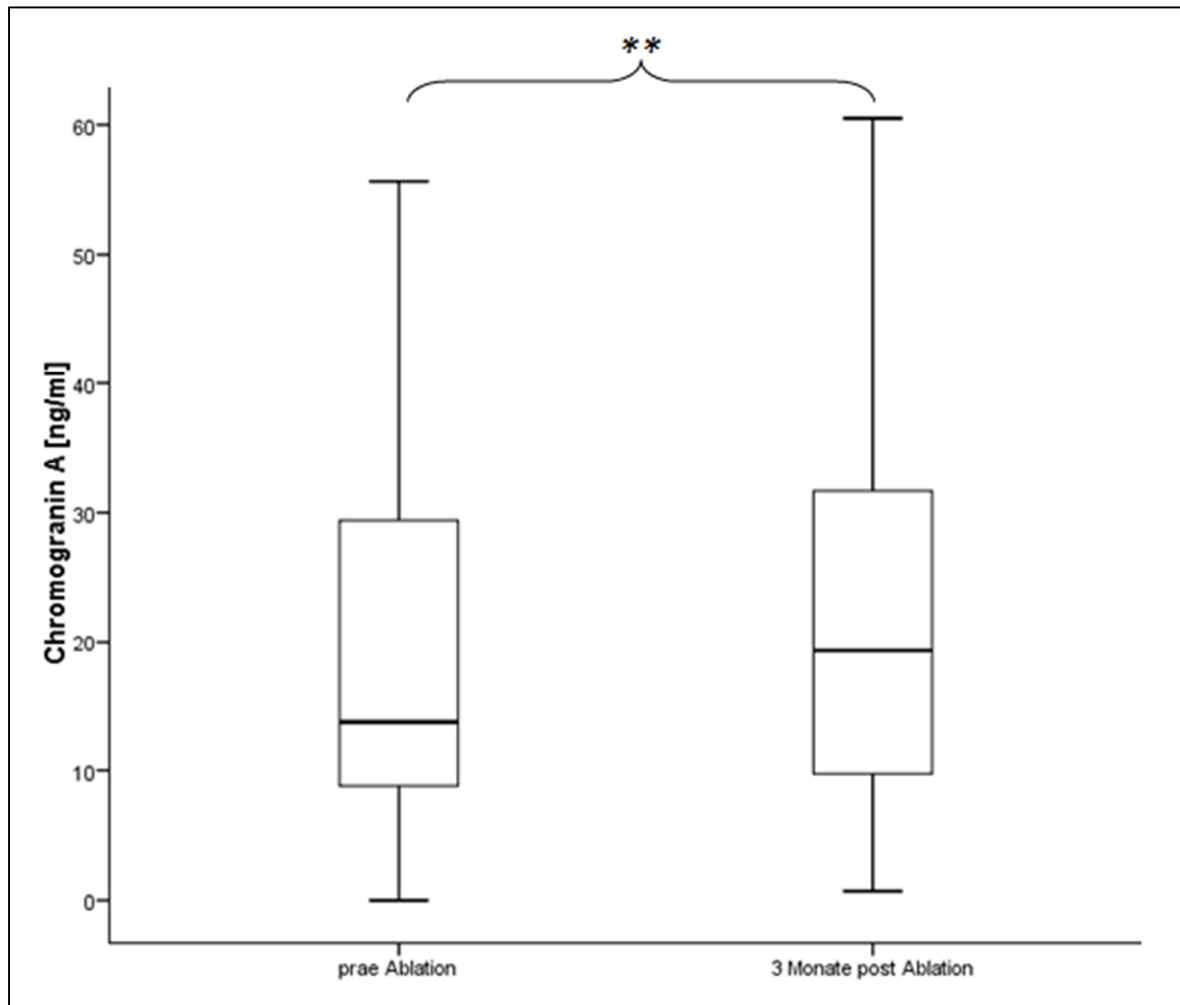


Abbildung 11: CgA-Level prae (Median 13,8 ng/ml) und drei Monate post Ablation (Median 19,3 ng/ml) aller Patienten

Als nächstes wurden die CgA-Werte nach Rezidivstatus aufgeschlüsselt untersucht. Vor der Ablation lagen die Mediane in der späteren Rezidivgruppe bei 8,87 ng/ml und in der später rezidivfreien Gruppe bei 14,5 ng/ml (siehe Abbildung 12). Hier konnte im Mann-Whitney-U-Test kein signifikanter Unterschied (P-Wert: 0,109) zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Drei Monate nach der Ablation lagen die Mediane in der rezidivfreien Gruppe bei 20,9 ng/ml und in der Rezidivgruppe bei 12,5 ng/ml (siehe Abbildung 12). Auch hier konnte im Mann-Whitney-U-Test kein signifikanter Unterschied (P-Wert: 0,282) zwischen den Rezidivuntergruppen erkannt werden.

Innerhalb der Rezidivgruppe konnte kein signifikanter Unterschied (P-Wert: 0,163) vor und drei Monate nach Ablation im Wilcoxon-Test festgestellt werden (siehe Abbildung 12, Klammer ,n.s.'). In der rezidivfreien Gruppe hingegen war im Wilcoxon-Test ein statistisch hochsignifikanter Anstieg (P-Wert: 0,008) vom Zeitpunkt vor Ablation bis zum Drei-Monats-Termin zu erkennen (siehe Abbildung 12, Klammer ,**').

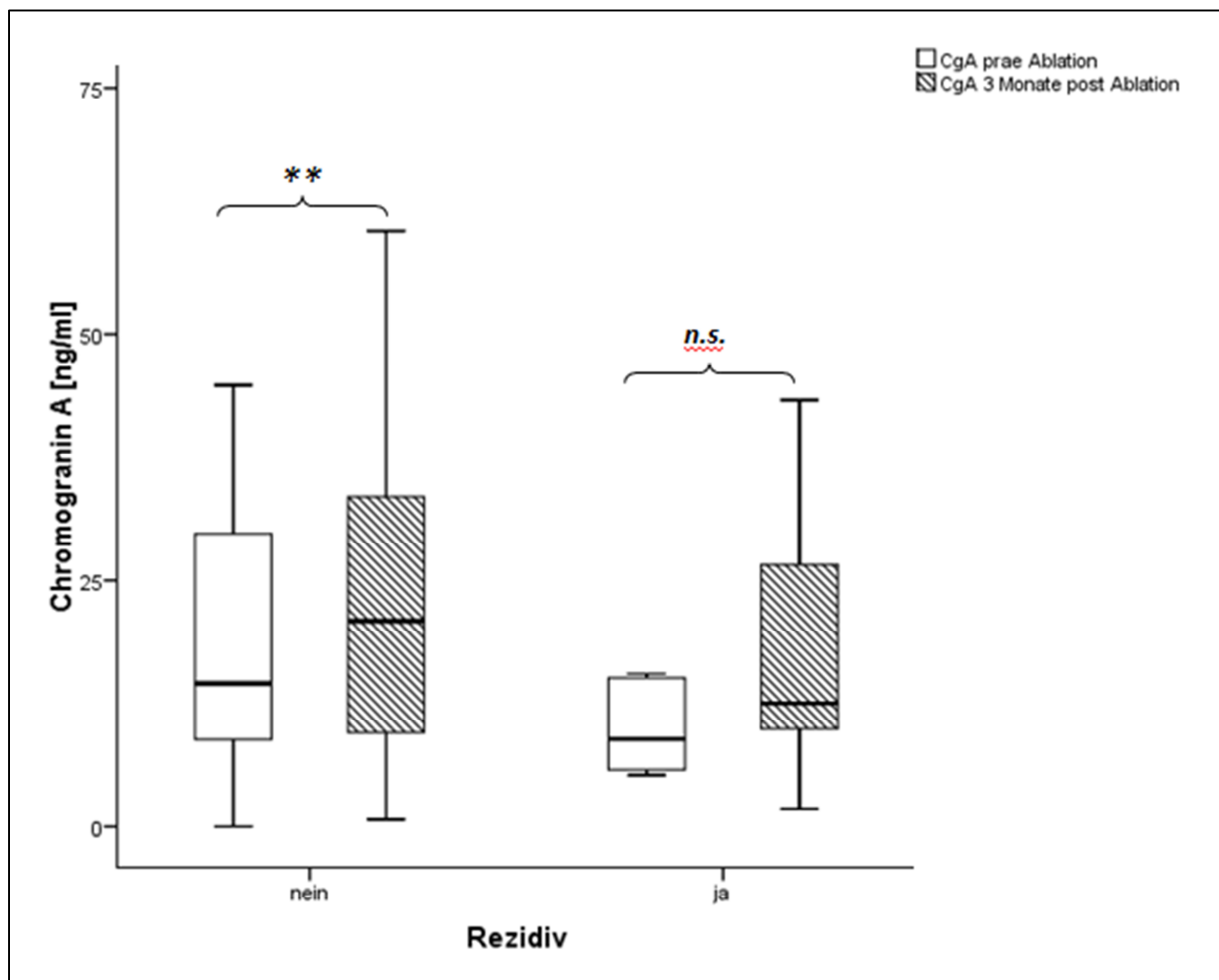


Abbildung 12: CgA-Level aufgeschlüsselt nach den Rezidivuntergruppen. Mediane ohne Rezidiv: prae Ablation 14,5 ng/ml und 3 Monate post Ablation 20,9 ng/ml. Mediane mit Rezidiv: prae Ablation 8,87 ng/ml und 3 Monate post Ablation 12,5 ng/ml

3.3 Monocyte Chemoattractant Protein 1

Der Median der gesunden Vergleichspersonen lag bei 227 pg/ml (siehe Abbildung 13, Vergleichspersonen). Für Patienten ohne Behandlung lag der Median bei 268 pg/ml (siehe Abbildung 13, Patienten prae Ablation). Somit zeigten Patienten mit Vorhofflimmern im Mann-Whitney-U-Test statistisch hochsignifikant höhere MCP-1-Level, als gesunde Vergleichspersonen (P-Wert: 0,008; siehe Abbildung 13, Klammer ,**').

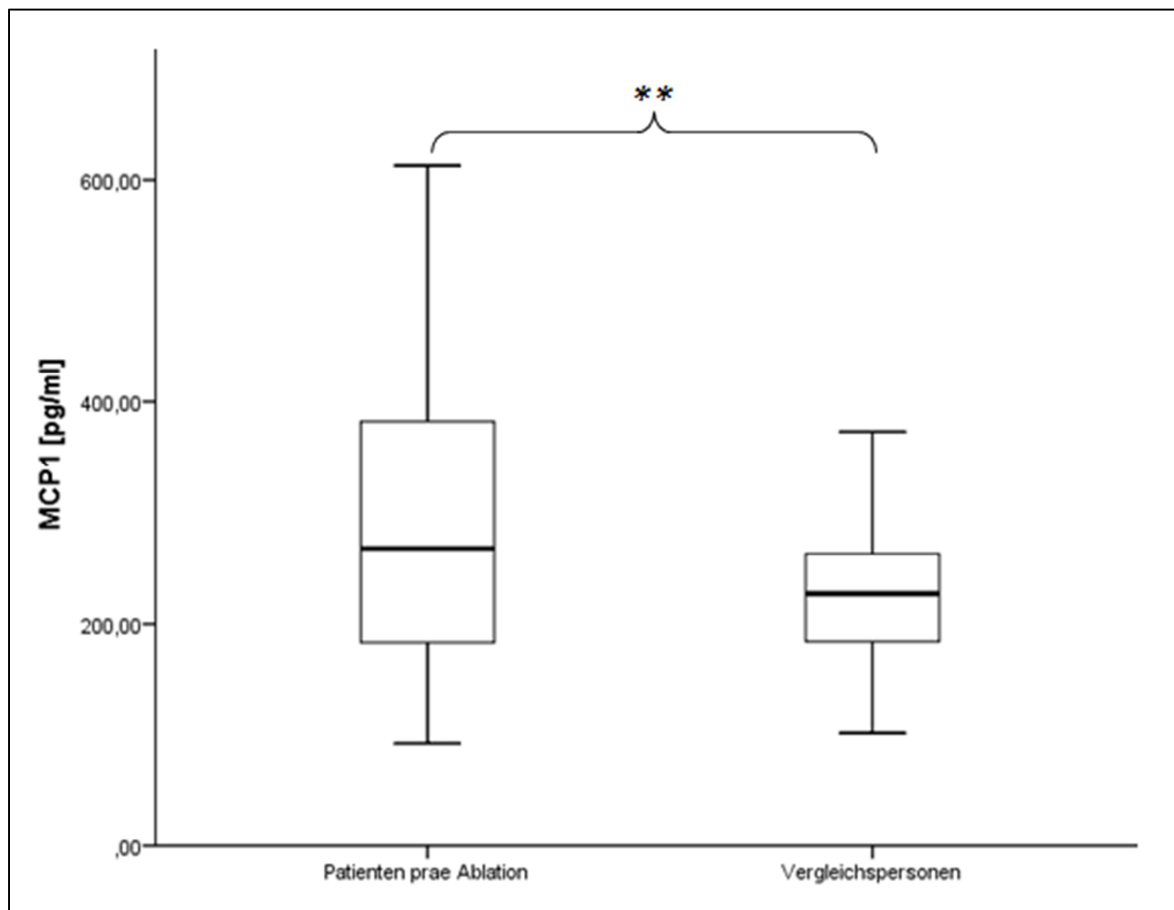


Abbildung 13: MCP-1-Level der Patienten prae Ablation (Median 268 pg/ml) und der Vergleichspersonen (Median 227 pg/ml)

Die Mediane aller Probanden zusammengekommen lagen vor der Ablation bei 268 pg/ml und drei Monate nach der Ablation bei 349 pg/ml (siehe Abbildung 14). Im Wilcoxon-Test war der Anstieg

während der drei Monate statistisch hochsignifikant (P-Wert: 0,0001; siehe Abbildung 14, Klammer **, **').

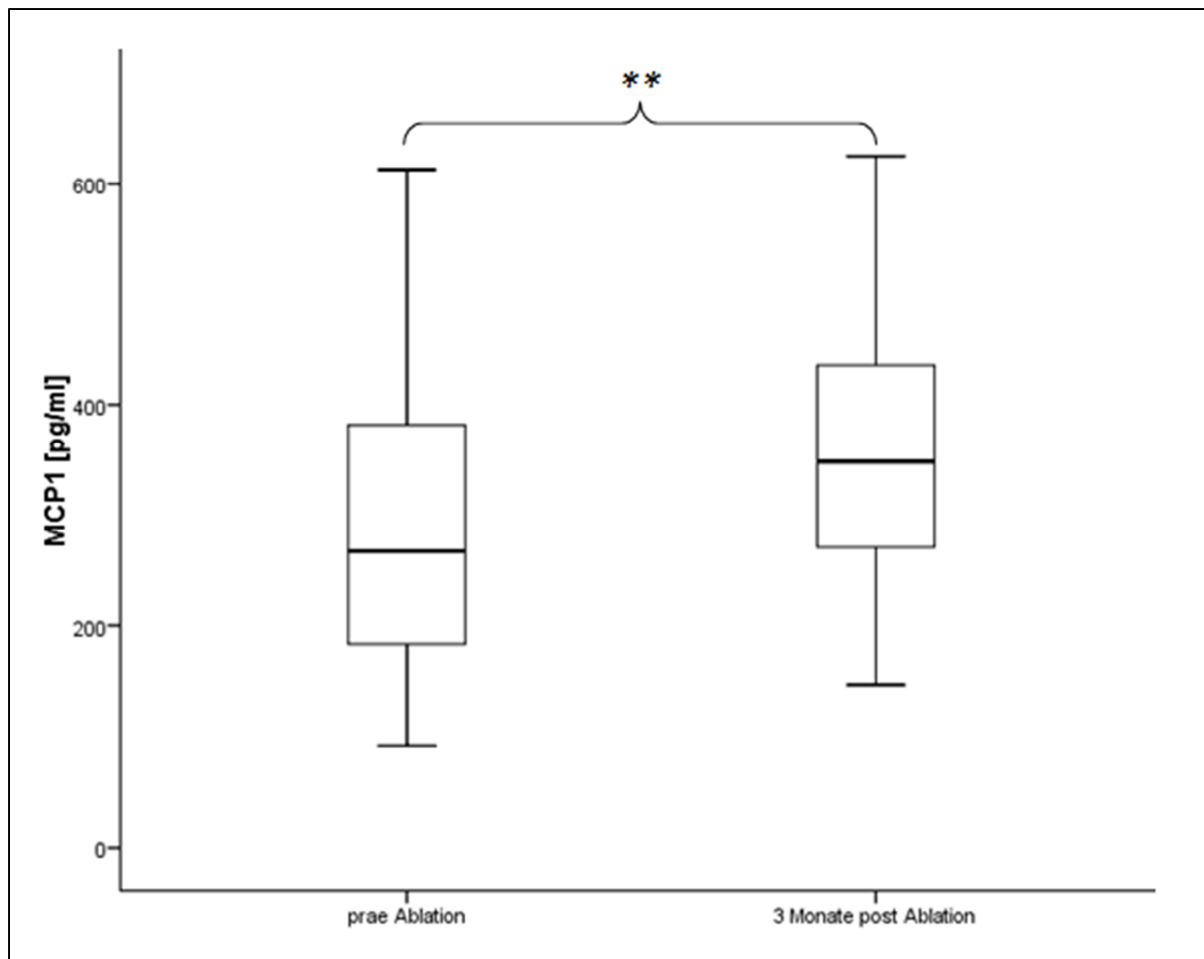


Abbildung 14: MCP-1-Level prae (Median 268 pg/ml) und drei Monate post Ablation (Median 349 pg/ml) aller Patienten

Vor der Ablation lag der Median in der späteren Rezidivgruppe bei 281 pg/ml und bei den später rezidivfreien Probanden bei 268 pg/ml (siehe Abbildung 15). Es gab keinen signifikanten Unterschied (P-Wert: 0,957) im Mann-Whitney-U-Test zwischen den Rezidivuntergruppen vor der Ablation.

Drei Monate nach der Ablation befand sich der Median der rezidivfreien Patienten bei 349 pg/ml und der Median der Rezidivgruppe bei 355 pg/ml (siehe Abbildung 15). Im Mann-Whitney-U-Test gab es keinen signifikanten Unterschied (P-Wert: 0,565) zwischen den Rezidivuntergruppen nach drei Monaten.

In der Rezidivgruppe wurde im Wilcoxon-Test das Signifikanzniveau für die Patienten vor und drei Monate nach der Ablation knapp verfehlt (P-Wert: 0,07, siehe Abbildung 15, Klammer ,0,07'). Bei der rezidivfreien Probandengruppe dahingegen war der Anstieg vom Zeitpunkt vor Ablation bis zum Drei-Monats-Termin im Wilcoxon-Test statistisch hochsignifikant (P-Wert: 0,0001; siehe Abbildung 15, Klammer ,**').

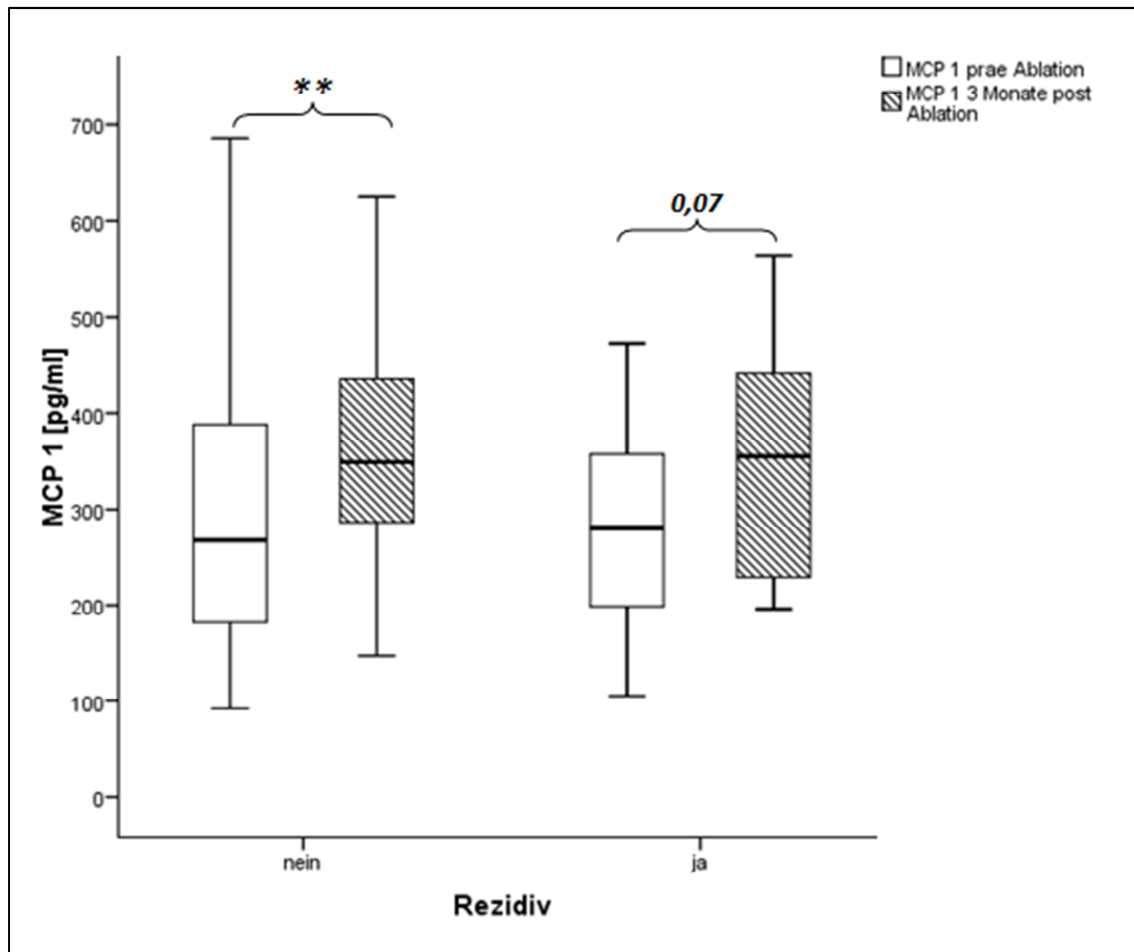


Abbildung 15: MCP-1-Level aufgeschlüsselt nach Rezidivuntergruppen. Mediane ohne Rezidiv: prae Ablation 268 pg/ml und 3 Monate post Ablation 349 pg/ml. Mediane mit Rezidiv: prae Ablation 281 pg/ml und 3 Monate post Ablation 355 pg/ml

In der Subpopulation von 55 Patienten, bei denen im Rahmen eines Follow-Up-Termins nach sechs Monaten eine weitere Serumprobe auf MCP-1 untersucht wurde, befand sich vor der Ablation der Median der rezidivfreien Probanden bei 282 pg/ml und der Median der Patienten mit Rezidiv bei 307 pg/ml (siehe Abbildung 16). Es gab keinen signifikanten Unterschied (P-Wert: 0,624) im Mann-Whitney-U-Test zwischen den Rezidivuntergruppen vor der Ablation.

Sechs Monate nach der Ablation lag der Median der Probanden ohne Rezidiv bei 354 pg/ml und der Median der Patienten mit Rezidiv bei 324 pg/ml (siehe Abbildung 16). Im Mann-Whitney-U-Test gab es keinen signifikanten Unterschied (P-Wert: 0,458) zwischen den Rezidivuntergruppen nach sechs Monaten.

In der Rezidivuntergruppe gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied (P-Wert: 0,6; siehe Abbildung 16, Klammer ,n.s.') im Wilcoxon-Test für die Probanden prae Ablation und sechs Monate post Ablation. Innerhalb der Patienten ohne Rezidiv war im Wilcoxon-Test ein statistisch signifikanter Anstieg (P-Wert: 0,029; siehe Abbildung 16, Klammer ,*') bezüglich der Werte prae Ablation und denen sechs Monate post Ablation festzustellen.

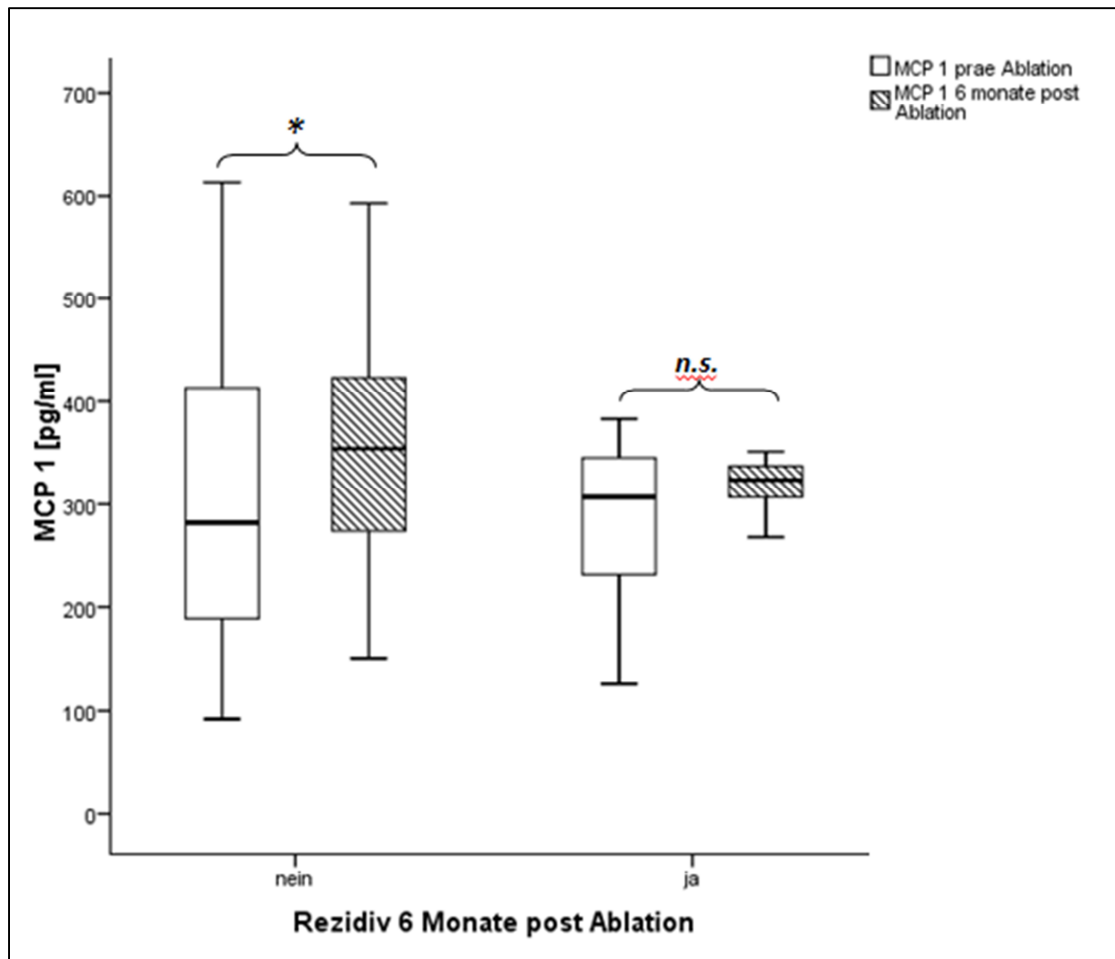


Abbildung 16: MCP-1-Level der Subpopulation mit Sechs-Monats-Follow-Up aufgeschlüsselt nach Rezidivuntergruppen. Mediane ohne Rezidiv: prae Ablation 282 pg/ml und 6 Monate post Ablation 354 pg/ml. Mediane mit Rezidiv: prae Ablation 307 pg/ml und 6 Monate post Ablation 324 pg/ml

3.4 Endothelin 1

Die ET-1-Spiegel der Patienten vor der Ablation hatten einen Median von 2,62 pg/ml (siehe Abbildung 17, Patienten prae Ablation), während der Median der gesunden Vergleichspersonen bei 1,57 pg/ml lag (siehe Abbildung 17, Vergleichspersonen). Damit hatten Patienten mit Vorhofflimmern im Mann-Whitney-U-Test statistisch hochsignifikant höhere ET-1-Werte als die Vergleichspersonen (P-Wert: 0,0001; siehe Abbildung 17, Klammer ,**').

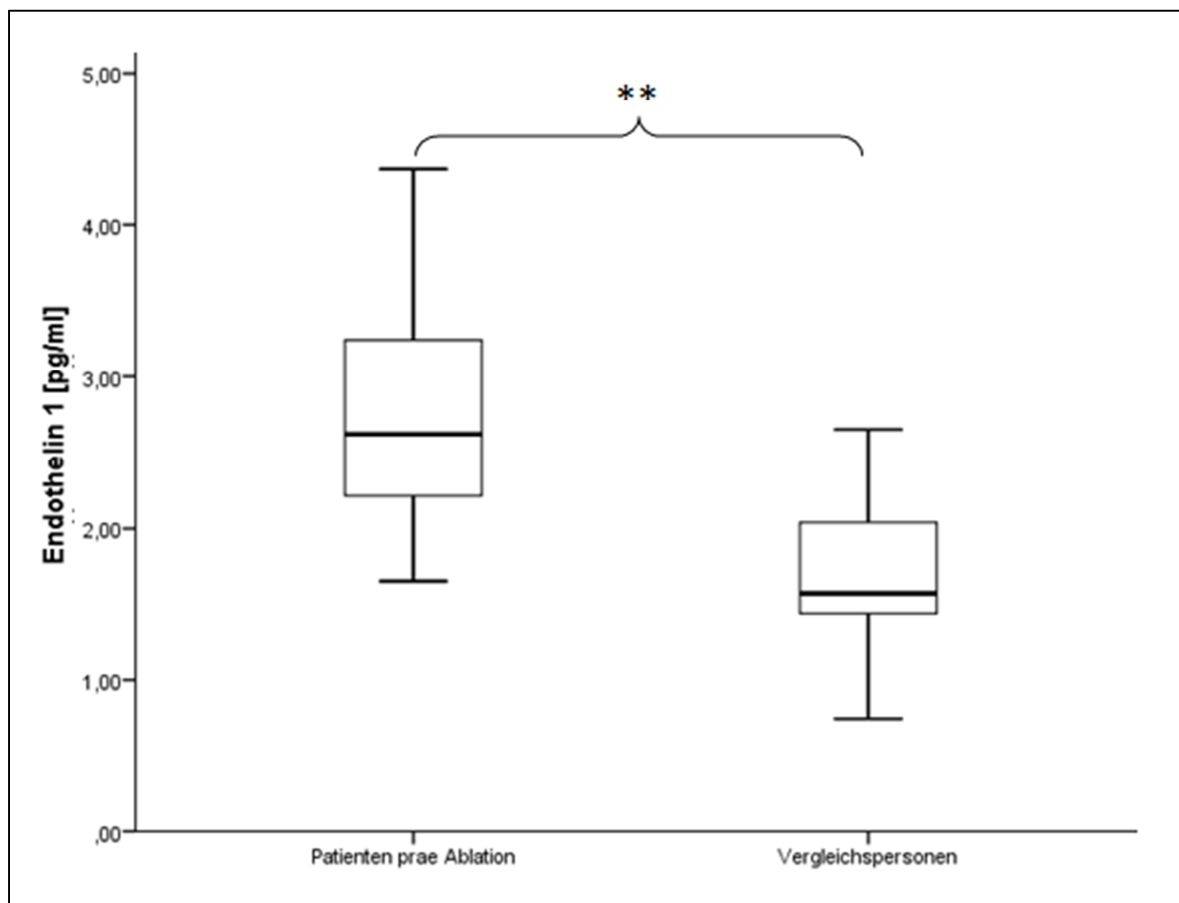


Abbildung 17: ET-1-Level der Patienten prae Ablation (Median 2,62 pg/ml) und der Vergleichspersonen (Median 1,57 pg/ml)

Vor Ablation lag der Median aller Patienten bei 2,62 pg/ml und drei Monate nach Ablation bei 2,38 pg/ml (siehe Abbildung 18: ET-1-Level prae (Median 2,62 pg/ml) und drei Monate post Ablation Abbildung 18). Dies war im Wilcoxon-Test ein statistisch hochsignifikanter Abfall vom

Zeitpunkt vor Ablation bis zum Drei-Monats-Termin (P-Wert: 0,0001; siehe Abbildung 18, Klammer **, **').

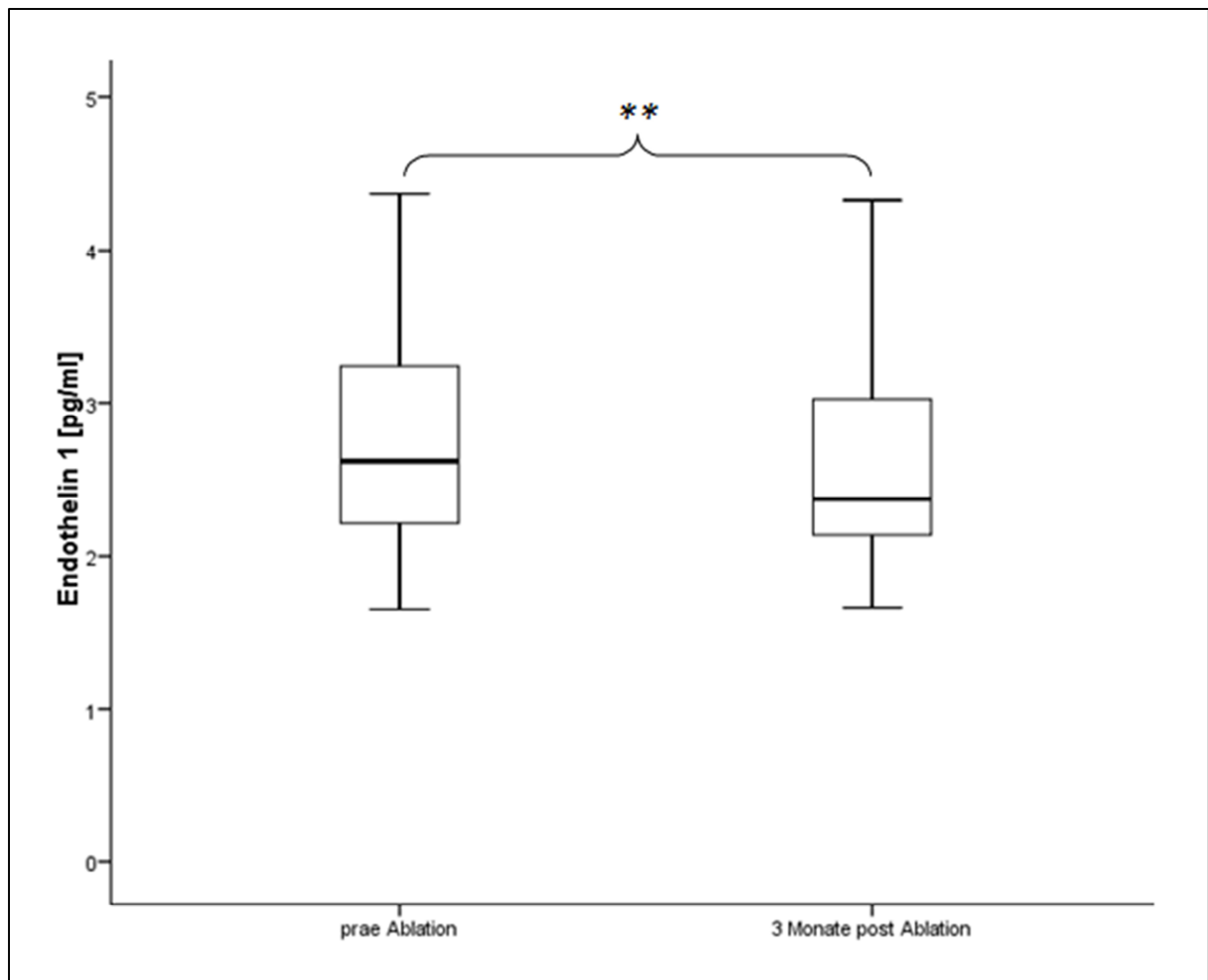


Abbildung 18: ET-1-Level prae (Median 2,62 pg/ml) und drei Monate post Ablation (Median 2,38 pg/ml) aller Patienten

Vor der Ablation befand sich der Median der späteren Rezidivgruppe bei 3,20 pg/ml und der Median der später rezidivfreien Probanden lag bei 2,54 pg/ml (siehe Abbildung 19). Die Rezidivuntergruppen unterschieden sich vor der Ablation hinsichtlich ihres ET-1-Spiegels im Mann-Whitney-U-Test statistisch hochsignifikant voneinander (P-Wert: 0,004; siehe Abbildung 19, Klammer **, **').

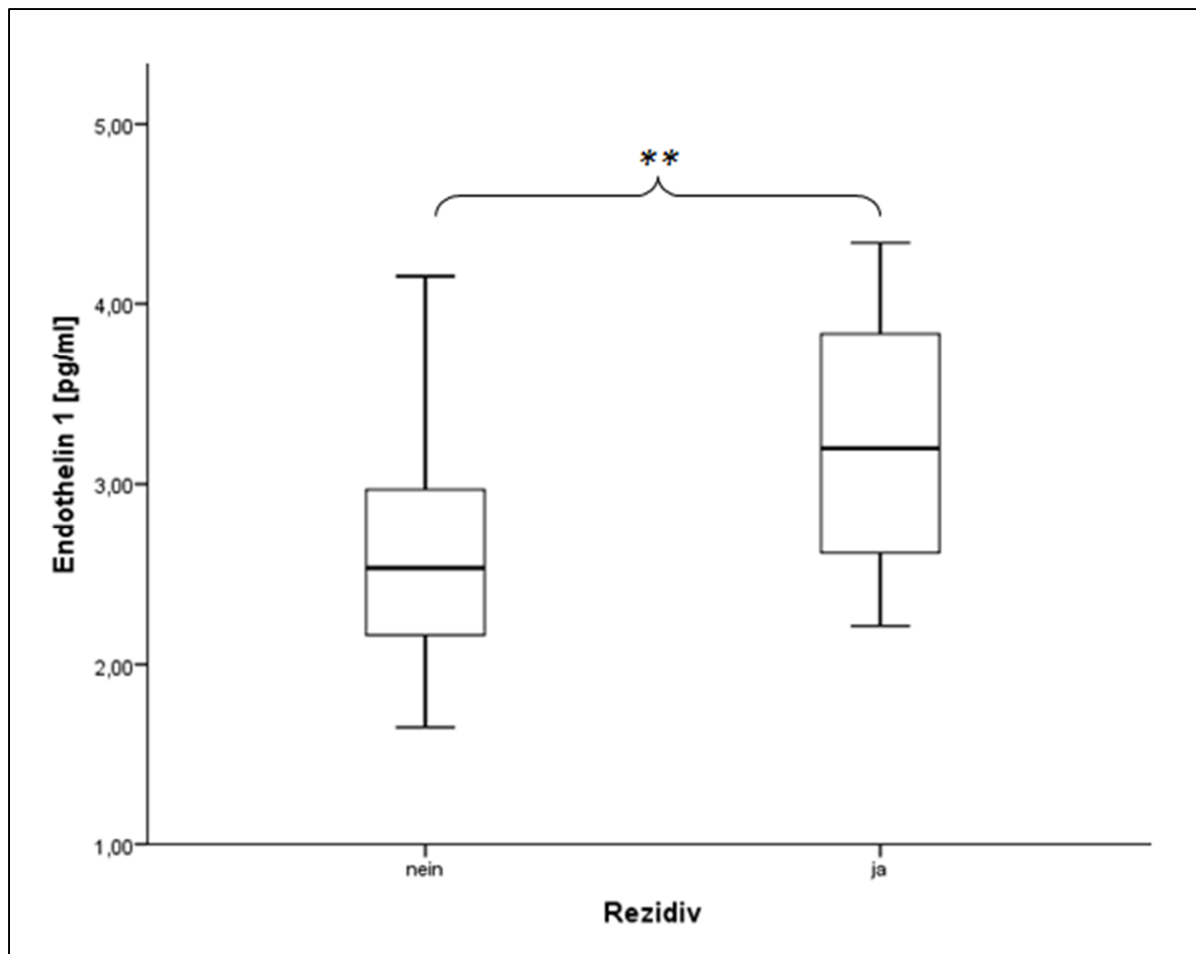


Abbildung 19: ET-1-Level der Rezidivuntergruppen prae Ablation. Median ohne Rezidiv: 2,54 pg/ml Median mit Rezidiv: 3,20 pg/ml

Drei Monate nach Ablation befand sich der Median in der Rezidivgruppe bei 3,08 pg/ml und bei den rezidivfreien Patienten lag der Median bei 2,33 pg/ml (siehe Abbildung 20). Auch diese beiden Gruppen unterschieden sich im Mann-Whitney-U-Test statistisch hochsignifikant voneinander (P-Wert: 0,002).

Innerhalb der Rezidivgruppe konnte im Wilcoxon-Test kein signifikanter Unterschied (P-Wert: 0,079; siehe Abbildung 20, Klammer ‚n.s.‘) vor und drei Monate nach Ablation festgestellt werden. Bei rezidivfreien Patienten jedoch war im Wilcoxon-Test ein statistisch hochsignifikantes Absinken der ET-1-Werte (P-Wert: 0,0001; siehe Abbildung 20, Klammer ‚**‘) vom Zeitpunkt vor Ablation bis zum Drei-Monats-Termin feststellbar.

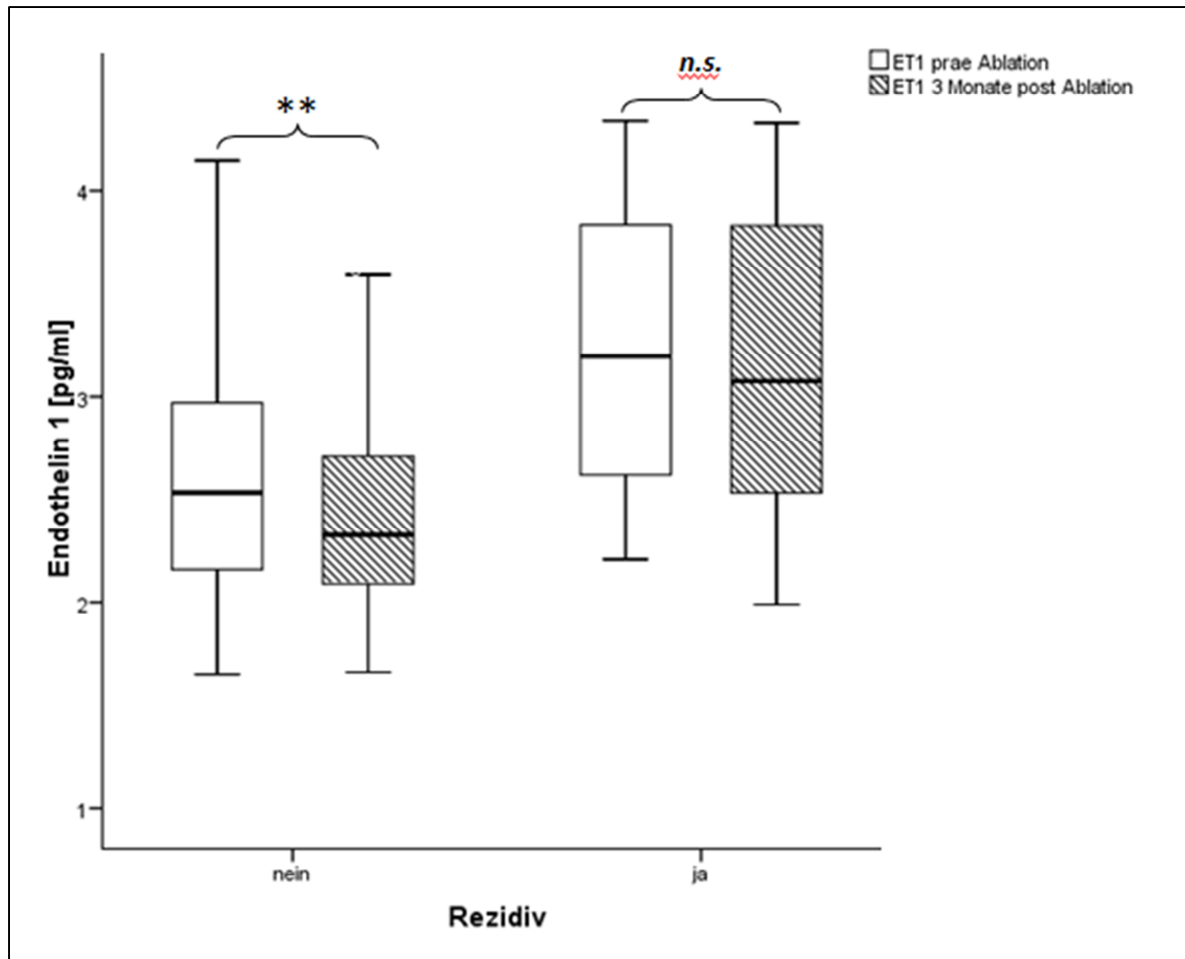


Abbildung 20: ET-1-Level aufgeschlüsselt nach Rezidivuntergruppen. Mediane ohne Rezidiv: prae Ablation 2,54 pg/ml und 3 Monate post Ablation 2,33 pg/ml. Mediane mit Rezidiv: prae Ablation 3,20 pg/ml und 3 Monate post Ablation 3,08 pg/ml

4. Diskussion

4.1 Interpretation der Serumparameter bei Vorhofflimmern und im Therapieverlauf

4.1.1 Chromogranin A

Vor der Pulmonalvenenisolation lag der Median der CgA-Werte aller Patienten bei 13,8 ng/ml, der Median der Vergleichspersonen bei 25,6 ng/ml. IBL International gibt für den Chromogranin A-ELISA-Kit RE53971 an, dass 67 von 73 gesunden Probanden Werte von unter 100 ng/ml CgA im Blut aufzeigten⁶⁷. Giusti et al. untersuchten in ihrer Arbeit den Einfluss von Omeprazol auf die CgA-Konzentration im Blut. Sie fanden bei Probanden ohne Omeprazoleinnahme einen Mittelwert von 64 ± 6 ng/ml⁶⁸. Nickel et al. haben in ihre Studie über den Einfluss eines Marathonlaufes auf bestimmte Serumparameter ebenfalls CgA untersucht. Sie fanden bei gesunden, sportlichen Probanden Normalwerte von CgA im Bereich von ca. 40-60 ng/ml²³. Damit liegen die in dieser Arbeit bei Patienten mit bestehendem Vorhofflimmern gemessenen CgA-Werte statistisch hochsignifikant unterhalb der Werte der eigenen Vergleichsgruppe und auch unterhalb der in der Literatur bekannten Normwerte für gesunde Personen.

Drei Monate nach Ablation der Rhythmusstörung stieg der Median der CgA-Konzentration bei allen Patienten nach Ablation mit 19,3 ng/ml statistisch hochsignifikant an. Während die Rezidivpatienten mit Medianen von 8,87 ng/ml vor Ablation und 12,5 ng/ml drei Monate später keinen signifikanten Anstieg zeigten, sind die Wert der rezidivfreien Patienten mit Medianen von 14,5 ng/ml vor Ablation und 20,9 ng/ml drei Monate später statistisch hochsignifikant angestiegen. Insgesamt betrachtet liegen bei bestehendem Vorhofflimmern also verminderte Konzentrationen von CgA im Serum vor, die nur bei erfolgreicher interventioneller Behandlung signifikant ansteigen. Ein Anstieg von CgA im Blut von Patienten mit erfolgter Katheterablation könnte folglich ein möglicher Indikator für Rezidivfreiheit sein.

Entgegen unserer Hypothese (hohe CgA-Spiegel, die nach erfolgreicher Ablation sinken) fanden wir niedrige Serumspiegel vor Ablation, die bei erfolgreicher interventioneller Therapie anstiegen würden.

Eine mögliche Erklärung für die verminderten CgA-Werte der Patienten in dieser Studie wäre das Vorliegen eines vagal dominierten Typs des Vorhofflimmerns, wie ihn Coumel in seiner Arbeit angeführt hat⁶⁹. Er beschreibt darin einen Vorhofflimmer-Typ, der vor allem bei jüngeren, männlichen Patienten ohne weitere Herzerkrankungen vorkommt⁶⁹. Dieser Vorhofflimmer-Typ soll vor allem durch einen erhöhten Vagotonus, wie er in der Nacht oder direkt als Reaktion auf eine vorherige, hohe Sympathikusaktivität vorkommt, ausgelöst werden⁶⁹. Des Weiteren beschreibt er für diesen Vorhofflimmer-Typ eine Wirkungslosigkeit von β -Blockern und sogar eine Verschlechterung durch diese⁶⁹. Die Beschreibung des typischen Patienten mit vagal dominierten Vorhofflimmern durch Coumel weist einige Parallelen mit unserer Patientengruppe auf, die vor allem aus jüngeren, männlichen Patienten mit paroxysmalen Vorhofflimmern ohne strukturelle Herzerkrankung besteht, die medikamentös nicht ausreichend zu behandeln waren (siehe Tabelle 4). In Zusammenhang mit dem Wissen, dass Parasympathikus und Sympathikus sich gegenseitig hemmen^{69, 70}, und in Anbetracht der Tatsache, dass unsere Studienpopulation Parallelen zu Coumels vagal dominierten Vorhofflimmer-Typ aufweist, könnten sich die niedrigen CgA-Werte unserer Patienten folglich durch einen dominierenden Vagotonus erklären. Der dominierende Vagotonus würde also den Sympathikus und die Ausschüttung adrenerger Hormone und somit auch des CgAs hemmen, resultierend in niedrigeren CgA-Spiegel der Patienten.

Diese Überlegungen erklären aber nicht, warum Patienten nach erfolgreicher Ablation ansteigende CgA-Werte im Serum zeigen, da eine erfolgreiche Pulmonalvenenisolation primär keinen Einfluss auf den Parasympathikus und den Vagotonus hat. Das heißt, bestehendes Vorhofflimmern selbst scheint noch, über einen dem Autor unbekannten Mechanismus, die Freisetzung von CgA ins Blut zu vermindern. Für diese Annahme spricht auch, dass bei Patienten mit erfolgreicher Behandlung des

Vorhofflimmerns die CgA-Spiegel ansteigen, während sie bei frustraner Therapie auf dem verminderten Ausgangslevel bleiben. Diese Annahme bedarf daher noch weiterer Forschung.

CgA wurde nach unserem Wissen bisher noch nicht im Zusammenhang mit Pulmonalvenisolationen untersucht, im Kontext von Vorhofflimmern gibt es kaum Studien, die die Bedeutung von CgA untersuchten. Eine Studie konnte im Tierversuch für ein von CgA abgeleitetes Peptid, Vasostatin 1, antiarrhythmische Effekte in einem Vorhofflimmermodell bei Hunden nachweisen⁴⁸. Eine weitere Studie analysierte CgA im Kontext von postoperativem Vorhofflimmern bei herzchirurgischen Eingriffen, hierbei wurde kein signifikanter Zusammenhang mit CgA-Spiegel ermittelt⁷¹. Somit sind die Ergebnisse unserer Analyse hinsichtlich Vorhofflimmern-Ablation und CgA-Modifikation Erstbeschreibungen, die aber einer weiteren Bestätigung bedürfen.

4.1.2 Monocyte Chemoattractant Protein 1

Wilbert-Lampen et al. haben im Zuge ihrer Studie zu Serumparametern bei stressinduzierten Myokardinfarkten bei einer Gruppe gesunder Probanden die MCP-1-Konzentrationen im Serum gemessen. Die MCP-1-Konzentrationen dieser Gruppe lagen bei 229 ± 63 pg/ml²². In dieser Arbeit wurde ein Median von 268 pg/ml im Serum aller Patienten vor Ablation gemessen, wohingegen gesunde Vergleichspersonen einen Median von 227 pg/ml zeigten. Damit liegen die MCP-1-Werte der Vorhofflimmerpatienten statistisch hochsignifikant über denen von gesunden Vergleichspersonen. Für MCP-1 sind erhöhte Werte im Zusammenhang mit Stress in mehreren Studien beschrieben worden^{22, 37, 40}. Außerdem haben Eaker et al. dokumentieren können, dass Stress ein unabhängiger Risikofaktor für Vorhofflimmern darstellt^{4,5}. Nimmt man nun die Befunde dieser und anderer Arbeiten^{42, 72}, nämlich dass MCP-1 bei Vorhofflimmern erhöht ist, mit ins Bild, so bildet MCP-1 eine mögliche Verbindung zwischen Stress und Vorhofflimmern. Dieser Zusammenhang kann somit möglicherweise den Pathomechanismus, der den Befunden von Eaker et al. zugrunde liegt, erklären.

Probanden ohne Rezidiv zeigten sowohl drei Monate (Mediane 268 pg/ml und 349 pg/ml), als auch sechs Monate post Ablation (Mediane 282 pg/ml und 354 pg/ml) einen statistisch signifikanten Anstieg der MCP-1-Werte. Rezidivpatienten hingegen zeigten nach drei Monaten lediglich eine Tendenz zum Anstieg (Mediane 281 pg/ml und 355 pg/ml) und lagen nach sechs Monaten wieder ungefähr auf Ausgangsniveau (Mediane 307 pg/ml und 324 pg/ml). Folglich könnte ein Anstieg der MCP-1-Level im Serum nach sechs Monaten ein möglicher Indikator für Therapieerfolg nach Katheterablation sein. Der anfängliche Anstieg bei Patienten mit Rezidiv hat seine Ursache wahrscheinlich in der bedeutenden Rolle von MCP-1 bei Gewebsschädigungen und den sich anschließenden Entzündungsreaktionen^{36, 73}. Dieser bei drei Monaten beobachtete Anstieg bei Rezidivpatienten ist vermutlich bedingt durch die bei der Pulmonalvenenisolation gesetzten Läsionen und sich anschließenden Abheilungsvorgänge. Nach sechs Monaten kann man dann davon ausgehen, dass die Entzündungsreaktionen abgeklungen sind, was erklären würde, warum sich die MCP-1-Werte der Rezidivpatienten zu diesem Zeitpunkt wieder auf Ausgangsniveau befinden.

MCP-1 wurde nach Wissen des Autors - analog zu CgA - ebenfalls noch nie im Kontext von Pulmonalvenenisolationen erforscht. Auch hier sind weitere Studien notwendig, um unsere Ergebnisse zu validieren.

Im Gegensatz zu CgA aber wurde MCP-1 bereits im Kontext von Vorhofflimmern untersucht. Lie Ji et al. haben in ihrer Studie die Serumkonzentrationen von MCP-1 von 305 Patienten mit Vorhofflimmern mit denen von 150 Kontrollpersonen ohne Vorhofflimmern verglichen. Die Kontrollen zeigten dabei einen Median von 117,2 pg/ml (84,8-165,1; Interquartilbereich) und Patienten mit Vorhofflimmern einen Median von 233,0 pg/ml (163,9-292,6; Interquartilbereich). Der Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen war statistisch hochsignifikant ($p < 0,001$)⁴². Mit einem Median von 268 pg/ml liegen die Werte dieser Arbeit also im Bereich dessen, was auch Lie Ji et al. für Vorhofflimmerpatienten gemessen haben und über dem Wert, den sie für Kontrollen ermittelten. Die Befunde decken sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, dass Patienten mit Vorhofflimmern im Vergleich zu Kontrollen höhere Serumkonzentrationen für MCP-1 aufzeigen.

Eine weitere Arbeit von Alegret et al. Kann unsere Ergebnisse bestätigen; die Autoren untersuchten in ihrer Studie die Plasmakonzentration von MCP-1 bei Vorhofflimmerpatienten und einer Kontrollgruppe. Sie fanden für die Kontrollen einen Median von 78,9 pg/ml (60,6-109; Interquartilbereich) und für Vorhofflimmerpatienten einen Median von 117,6 pg/ml (104-135; Interquartilbereich). Auch hier war der Unterschied statistisch hochsignifikant ($p < 0,001$)⁷². Dass die Werte der Arbeit von Alegret et al. insgesamt niedriger liegen als die Werte der vorliegenden Studie oder der von Lie Ji et al. könnte zum einen daran liegen, dass bei Alegret et al. im Gegensatz zu den vorher erwähnten Arbeiten Plasmakonzentrationen statt Serumkonzentrationen vermessen wurden. Zum anderen wurden in allen drei Arbeiten verschiedene ELISA-Kits verwendet, was die direkte Vergleichbarkeit erschwert.

Berge et al. haben in einer Studie Vorhofflimmerpatienten und Kontrolle analysiert, die alle 75 Jahre alt waren. Dabei fanden sie einen Median von 267 pg/ml (230-306; Interquartilbereich) für die Kontrollen und einen Median von 285 pg/ml (240-318; Interquartilbereich) für die Vorhofflimmerpatienten. Es gab zwischen beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied⁷⁴. Die Werte der Vorhofflimmerpatienten aus der vorliegenden Arbeit liegen mit 268 pg/ml also im Bereich der Kontrollgruppe von Berge et al. Folglich widerspricht die Arbeit von Berge et al. der These dieser Arbeit, dass Vorhofflimmerpatienten höhere Werte aufweisen. Zusammen genommen gibt es also zwei Studien, die die These von höheren MCP-1-Werten bei Vorhofflimmern unterstützen und eine Studie, in der dieser Effekt nicht gezeigt werden konnte.

4.1.3 Endothelin 1

Bei den gesunden Vergleichspersonen dieser Studie lag der Median bei 1,57 pg/ml. Auch Wilbert-Lampen et al. untersuchten in Ihrer Studie zu stressinduzierten Myokardinfarkten ET-1. Mit dem gleichen ELISA-Kit, das in dieser Arbeit verwendet wurde (R&D Systems, QET00B), fanden sie bei gesunden Freiwilligen ET-1-Werte von $1,1 \pm 0,2$ pg/ml²². Mit einem Median von 2,62 pg/ml aller

Patienten vor Ablation zeigen die Vorhofflimmerpatienten dieser Arbeit somit höhere ET-1-Serumkonzentrationen als gesunde Kontrollpersonen. Dies unterstützt die These von Mayyas et al.³⁴ und Kerkela et al.⁷⁵, dass ET-1, das sowohl mit Stress^{29-31, 76, 77}, als auch mit kardiovaskulären Erkrankungen in Verbindung gebracht wird^{22, 25, 26}, eine Rolle in der Pathogenese von Vorhofflimmern spielt^{34, 75}.

Während Patienten ohne Rezidiv einen statistisch hochsignifikanten Abfall der ET-1-Werte (Mediane 2,54 pg/ml und 2,33pg/ml) zeigten, blieben Patienten mit Rezidiv auf ihrem Niveau (Mediane 3,20 pg/ml und 3,08 pg/ml), das statistisch hochsignifikant über dem der rezidivfreien Patienten lag. Aus diesen Befunden lassen sich nun mehrere Schlüsse ziehen. Erstens stellen sinkende ET-1-Level im Serum somit einen möglichen Indikator für den Erfolg der Pulmonalvenenablation dar. Zweitens scheint das erhöhte ET-1 bei Vorhofflimmerpatienten nicht nur Ausdruck der Erkrankungen und Veränderungen wie Herzinsuffizienz, Fibrose und Vorhofvergrößerung zu sein^{34,75}, die Vorhofflimmern zugrunde liegen. Vielmehr zeigt das Absinken der ET-1-Werte bei erfolgreicher Beendigung des Vorhofflimmerns, dass auch Vorhofflimmern selber eine vermehrte Bildung von ET-1 bewirken kann. Somit ergibt sich hier das Bild eines Circulus vitiosus, da ET-1 durch Vorhofflimmern freigesetzt wird und zudem noch mit vermehrten atrialen Remodelling assoziiert ist^{34, 75}, welches wiederum weiteres Vorhofflimmern triggert^{21, 53} (siehe Abbildung 21, Punkte 1 - 3). Zusätzlich dazu lassen die Ergebnisse von Wilbert-Lampen et al. den Schluss zu, dass ET-1 mit Stresseinwirkung assoziiert sind²² (siehe Abbildung 21, Punkt 4).

Zusammengefasst bewirkt Stress die Freisetzung von ET-1, das über ein vermehrtes atriales Remodeling Vorhofflimmern triggern kann, welches wiederum eine vermehrte Synthese von ET-1 induziert. Somit stellt sich ein Circulus Vitiosus dar, der sich stetig weiter potenziert.

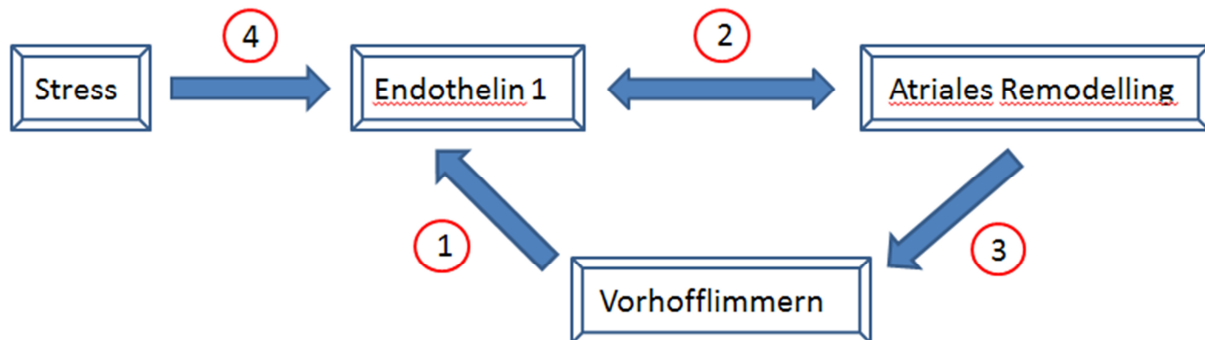


Abbildung 21: "Circulus vitiosus" aus ET-1, atrialem Remodelling und Vorhofflimmern. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass ET-1 durch Vorhofflimmern vermehrt gebildet wird (1). Studien haben gezeigt, dass ET-1 mit atrialem Remodelling assoziiert ist^{34, 75} (2). Atriales Remodelling fördert weiteres Vorhofflimmern^{21, 53} (3). Wilbert-Lampen et al. konnten einen Zusammenhang zwischen Stress und ET-1 zeigen²² (4)

Dieser Zusammenhang zwischen Stress auf der einen Seite und ET-1 und Vorhofflimmern auf der anderen Seite bietet eine weitere mögliche Erklärung für die Befunde der Framingham-Offspring Studie von Eaker et al., dass Stress die Entstehung von Vorhofflimmern begünstigt^{4, 5}.

Des Weiteren deuten die statistisch hochsignifikant höheren ET-1-Werte bei Rezipienten darauf hin, dass bei diesem Kollektiv die Erkrankung möglicherweise bereits weiter fortgeschritten und folglich auch schwerer zu therapieren ist, was sich in der Folge in einem Vorhofflimmerrezidiv nach Pulmonalvenenisolation äußert. Folglich haben höhere ET-1-Konzentrationen im Blut also auch einen prädiktiven Charakter hinsichtlich des Erfolgs der Pulmonalvenenisolation.

Nakazawa et al. haben in ihrer Studie ebenfalls ET-1 im Verlauf von Pulmonalvenenisolationen bei 51 Patienten mit symptomatischen, medikamentös therapierefraktärem, paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern untersucht. Dabei haben sie ET-1 im Plasma zum Zeitpunkt vor Pulmonalvenenisolation und sechs Monate später bestimmt. Sie konnten einen statistisch hochsignifikanten Unterschied ($p < 0,001$) der ET-1-Konzentrationen vor Ablation von Patienten mit

Rezidiv ($2,15 \pm 0,51$ pg/ml) und Patienten ohne Rezidiv ($1,65 \pm 0,35$ pg/ml)⁷⁸ aufzeigen. Diese Daten sind konkordant zu den Erkenntnissen dieser Arbeit, dass Patienten mit späterem Rezidiv vor der Katheterablation höhere ET-1-Werte zeigen als Patienten ohne Rezidiv. Wang et al. analysierten in ihrer Studie Big-Endothelin, einem Vorläuferprotein von ET-1, vor der Katheterablation von Patienten mit symptomatischen, medikamentös therapierefraktärem, paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern. Sie konnten ebenfalls statistisch hochsignifikant höhere Werte ($p=0,001$) bei Patienten mit Rezidiv feststellen⁷⁹. Sowohl die Arbeiten von Nakazawa et al. und Wang et al., als auch die vorliegende Arbeit können somit den prädiktiven Charakter von ET-1 oder seinem Vorläuferprotein in Bezug auf den Erfolg von Katheterablationen zur Therapie von Vorhofflimmern nachweisen.

Bei Nakazawa et al. blieben die Werte von ET-1 von Patienten ohne Rezidiv auf ihrem Niveau ($1,65$ pg/ml vor Ablation und $1,76$ pg/ml sechs Monate nach Ablation), während die ET-1-Konzentrationen von Rezidivpatienten innerhalb der sechs Monate statistisch signifikant ($p<0,05$) abgefallen sind ($2,15$ pg/ml vor Ablation und $1,85$ pg/ml sechs Monate nach Ablation)⁷⁸. Damit stehen die Ergebnisse von Nakazawa et al. im Kontrast zu unseren Ergebnissen mit Verbleiben der Werte der Rezidivpatienten auf dem hohen Anfangsniveau und Sinken bei rezidivfreien Patienten von einem niedrigeren Ausgangsniveau. Zusammengefasst sind bei vorliegender Diskordanz weitere Studien notwendig, die den Zusammenhang von ET-1 und erfolgreicher Pulmonalvenenisolationen weiter untersuchen.

4.2 Patientencharakteristika und Rezidivanfälligkeit nach Pulmonalvenenisolation

Weder Geschlecht, noch Alter, Vorhofflimmerart, Ablation in der Vorgeschichte, KHK als Begleiterkrankung oder die Behandlung mit Antiarrhythmika im Studienverlauf zeigten eine signifikante Abhängigkeit mit dem Rezidivstatus der Patienten. Daher wurde in dieser Arbeit auf die Ausarbeitung multivariabler statistischer Verfahren verzichtet.

Mit einer Rezidivrate von 16,7% für drei Monate und 12,2% in der Subpopulation mit Sechs-Monats-Follow-Up liegen die Zahlen dieser Arbeit unterhalb von den in der Literatur bekannten Werten, die sich in Bereichen von 20% bis 45% während des ersten Jahres befinden^{61, 80-84}. Die Erklärung dafür liegt wahrscheinlich in der relativ geringen Follow-Up-Zeit von drei respektive sechs Monaten, insbesondere auch deshalb, weil ein Großteil der Rezidive erst nach dieser Zeit auftritt. So fanden Letsas et al. einen Mittelwert von $9,8 \pm 5,7$ Monaten bis zum Auftreten des Rezidives und Khaykin et al. einen Mittelwert von $8,5 \pm 8,3$ Monaten.

In dieser Arbeit konnte keine Abhängigkeit von Rezidivstatus und Alter, Geschlecht, Art des Vorhofflimmerns, Ablationen in der Vorgeschichte, koronarer Herzerkrankung als Begleiterkrankung und der Medikation mit Antiarrhythmika nachgewiesen werden. In der Literatur herrscht dazu ein heterogenes Bild.

Letsas et al. fanden für Alter, Geschlecht, Art des Vorhofflimmerns, strukturelle Herzerkrankungen inklusive koronarer Herzerkrankung und Behandlung mit Antiarrhythmika ebenfalls keinen Zusammenhang mit dem Auftreten von Rezidiven⁸¹. Auch Mulder et al. konnten keinen Zusammenhang zwischen Geschlecht, Alter oder Antiarrhythmika mit späteren Rezidiven herstellen⁸².

Khaykin et al. hingegen fanden in ihrer Studie hochsignifikant mehr Rezidive bei Patienten mit persistierenden Vorhofflimmern (56%), als bei solchen mit paroxysmalem (39%, $p=0,001$)⁸⁰. Zudem zeigten in dieser Studie Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern auch mehr Ablationen in der Vorgeschichte ($p=0,01$), hatten häufiger strukturelle Herzerkrankungen ($p=0,0006$) und waren häufiger Männer ($p=0,02$). Außerdem gab es in dieser Studie einen Zusammenhang zwischen der Rezidivhäufigkeit und der Anzahl an Antiarrhythmika, die im Vorfeld nicht gewirkt hatten ($p=0,05$)⁸⁰. Vasumreddy et al. konnten in ihrer Studie für persistierendes Vorhofflimmern eine Hazzard-Ratio von 2,75 gegenüber paroxysmalem Vorhofflimmern ($p=0,002$) für einen Rezidiv berechnen und für permanentes eine von 5,61 ($p=0,03$)⁸³. Die Altersgruppe der 50-75jährigen hatte eine Hazzard-Ratio

von 4,30 ($p=0,02$) gegenüber den unter 50jährigen für einen Rezidiv. Bei den über 75jährigen lag die Hazzard-Ratio bei 3,18 ($p=0,02$)⁸³. Strukturelle Herzerkrankungen, Geschlecht und Antiarrhythmika zeigten in dieser Studie wiederum kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für Rezidive⁸³.

Die Ergebnisse dieser Arbeit stehen hinsichtlich der Parameter Geschlecht, Alter, Art des Vorhofflimmerns, Vorablationen, koronarer Herzerkrankung und Antiarrhythmika in keinem Widerspruch zu der aktuellen Datenlage, da für jeden dieser Parameter eine geteilte Studienlage vorliegt.

4.3 Limitationen

Die Ergebnisse dieser Arbeit werden im Wesentlichen durch zwei Punkte limitiert. Zum einen die kurze Zeitspanne des Follow-Ups von nur drei, beziehungsweise sechs Monaten und zum anderen mit 96, in der Subpopulation mit Sechs-Monats-Follow-Up sogar nur 55, die relativ geringe Anzahl an begutachteten Patienten. Aufgrund des kurzen Follow-Ups kann der für ET-1 erkannte prädiktive Charakter bezüglich der Rezidivwahrscheinlichkeit nur für Frührezidive innerhalb von drei Monaten angenommen werden. Zusätzlich dazu kann man nicht ausschließen, dass die beobachteten Verläufe der drei Serumparameter lediglich kurzzeitige Reaktionen nach der Katheterablation darstellen, die sich im weiteren Verlauf vielleicht relativieren würden.

Die relativ geringe Anzahl an 96, respektive 55 untersuchten Patienten in der Subpopulation, führte dazu, dass die analysierten Subgruppen ziemlich klein wurden. So kam es innerhalb der eingeschlossenen Patienten lediglich bei 16 Patienten zu einem Rezidiv nach drei Monaten, sodass wir nur die geringe Anzahl von 16 Patienten in dieser Rezidivgruppe statistisch auswerten konnten. Bei der Subpopulation mit Sechs-Monats-Follow-Up bestand die Rezidivgruppe lediglich aus sechs Patienten. Die Ergebnisse bei geringem Stichprobenumfang sind immer stärker zufallsbehaftet⁸⁵, sodass die Werte und Verläufe der Serumparameter CgA, MCP-1 und ET-1 innerhalb der Rezidivgruppen noch weitere Bestätigung brauchen.

4.4 Ausblick

CgA wurde in dieser Arbeit nach unserem Wissen zum ersten Mal im Zusammenhang mit Vorhofflimmern und der Katheterablation als Therapieoption für Vorhofflimmern untersucht. Die bei Vorhofflimmern supprimierten Serumkonzentrationen und der Anstieg der CgA-Werte nach erfolgreicher Behandlung machen einen Zusammenhang zwischen den CgA-Werten und Vorhofflimmern deutlich. Folglich sollte der Zusammenhang von CgA mit Vorhofflimmern näher untersucht werden, da hier vielleicht neue Erkenntnisse gewonnen werden können.

Während erhöhte MCP-1-Konzentrationen bei Vorhofflimmern bereits in mehreren Studien gezeigt werden konnten^{42, 72}, wurden in dieser Arbeit zum ersten Mal die MCP-1-Werte drei und sechs Monate nach einer Katheterablation untersucht. Entgegen unseren Vermutungen aufgrund des Zusammenhangs von Stress mit Vorhofflimmern^{4, 5, 49, 50} und MCP-1^{22, 37, 40} sind die MCP-1-Werte nach erfolgreicher Ablation angestiegen. Die Ursache hierfür ist dem Autor unbekannt und bedarf weiterer Erforschung.

In Übereinstimmung mit vorhergehenden Studien konnte ein prädiktiver Wert von ET-1 hinsichtlich der Frührezidive bei Katheterablationen wegen Vorhofflimmerns festgestellt werden. Da diese Arbeit nach unserem Wissen bereits die dritte Studie ist, die diesen Effekt zeigen konnte, ist es angezeigt, ET-1 in diesem Zusammenhang in einer länger angelegten Studie mit größeren Patientenzahlen weiter zu erforschen. In dieser Arbeit wurde ein Abfall der ET-1-Konzentrationen bei erfolgreicher Katheterablation beobachtet, was den Ergebnissen der einen anderen bekannten Studie zum ET-1-Wert nach Pulmonalvenenisolation widerspricht, die einen Abfall nur bei den Rezidivpatienten beobachten konnte, während in der rezidivfreien Gruppe die Werte unverändert geblieben sind⁷⁸. Zur endgültigen Klärung des Verlaufs von ET-1 nach Pulmonalvenenisolation sind also weitere Studien nötig.

5. Zusammenfassung

Stress ist ein häufiges Phänomen in der Bevölkerung und laut epidemiologischen Studien^{4, 5} mit Vorhofflimmern assoziiert. Um diesen Zusammenhang weiter aufzuklären, wurden die drei Serumparameter CgA, MCP-1 und ET-1, die bei Stress erhöht sind^{22, 23, 37}, vor und drei, teilweise auch sechs Monate, nach einer Pulmonalvenenisolation bei 96 Patienten mit Vorhofflimmern bestimmt. Als Vergleichsgruppe wurden Serumproben von 40 gesunden, freiwilligen Probanden vermessen.

Die CgA-Werte der Patienten lagen vor der Pulmonalvenenisolation statistisch hochsignifikant unterhalb denen der gesunden Vergleichspersonen. Dies könnte man sich mit einem Vorliegen von hauptsächlich vagal dominiertem Vorhofflimmern erklären, bei dem der Parasympathikus die Ausschüttung von Adrenalin und somit auch von CgA hemmt. Nach drei Monaten war der CgA-Wert über alle Patienten gesehen statistisch hochsignifikant angestiegen, was an einem statistisch hochsignifikanten Anstieg innerhalb der rezidivfreien Probanden lag. Patienten mit Rezidiv blieben auf ihrem niedrigen Niveau. Ein Anstieg nur bei rezidivfreien Patienten spricht dafür, dass auch Vorhofflimmern selber zu supprimierten CgA-Werten führt. Somit könnten ansteigende CgA-Level im Serum als Indikator für Therapieerfolg dienen.

Patienten mit Vorhofflimmern hatten statistisch hochsignifikant höhere MCP-1-Werte als die Vergleichspersonen. Dies stützt die These, dass MCP-1 bei der Pathogenese von Vorhofflimmern eine Rolle spielt^{42, 72}. Über MCP-1 scheint es also eine mögliche Verbindung zwischen Stress und der Pathogenese von Vorhofflimmern zu geben. Nach drei Monaten kam es bei den rezidivfreien Probanden zu einem statistisch hochsignifikanten Anstieg, der nach sechs Monaten immer noch statistisch signifikant war. Bei Patienten mit Rezidiv kam es nach drei Monaten zu einem Anstieg, der die Signifikanz knapp verfehlte, während nach sechs Monaten die MCP-1-Werte dieser Patienten wieder auf Ausgangsniveau lagen. Damit kommt auch ein Anstieg der MCP-1-Werte nach sechs Monaten als möglicher Indikator für den Erfolg der Pulmonalvenenisolation in Frage.

Die ET-1-Level von den Patienten vor der Ablation waren statistisch hochsignifikant über dem der gesunden Vergleichspersonen. Dies bestätigt die Ergebnisse anderer Arbeiten^{34, 75}, die einen Zusammenhang zwischen ET-1, atrialem Remodelling und Vorhofflimmern sehen. Bei den rezidivfreien Patienten kam es zu einem statistisch hochsignifikanten Abfall von ET-1. In der Rezidivgruppe dagegen blieben die Werte auf ihrem erhöhten Niveau. Daraus kann man folgern, dass Vorhofflimmern selbst auch zu erhöhten ET-1-Werten führt. Dies scheint einen Circulus vitiosus zu ergeben: ET-1 spielt eine wichtige pathophysiologische Rolle beim atrialem Remodelling, welches Vorhofflimmern fördert, das wiederum die Bildung von ET-1 induziert. Durch den Zusammenhang von ET-1 mit Stress kann somit gefolgert werden, dass Stress diesen Teufelskreis von außen weiter vorantreibt.

Es liegt somit nahe, dass ET-1 einen prädiktiven Charakter bezüglich dem Auftreten von Frührezidiven innerhalb von drei Monaten haben könnte. Ein Abfall des ET-1 Spiegels, wie hier gezeigt, kann ein möglicher Indikator für Behandlungserfolg von Vorhofflimmerablation sein.

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: RISIKOFAKTOREN INNERHALB DES CHA ₂ DS ₂ -VASC-SCORES, DIE DAZUGEHÖRIGEN PUNKTWERTE UND DAS SCHLAGANFALLRISIKO FÜR DIE PUNKTWERTE VON 1 BIS 9 ¹⁸	14
TABELLE 2: GERÄTSCHAFTEN UND BEHÄLTNISSE	23
TABELLE 3: CHEMIKALIEN/REAGENZIEN DER EINZELNEN ELISAS	24
TABELLE 4: PATIENTECHARAKTERISTIKA INSGESAMT IM ÜBERBLICK	33
TABELLE 5: PATIENTENCHARAKTERISTIKA DER REZIDIVUNTERGRUPPEN	35
TABELLE 6: ÜBERBLICK ÜBER ALTER, GESCHLECHT UND REZIDIVSTATUS DER HINSICHTLICH MCP 1 NACH SECHS MONATEN UNTERSUCHTEN SUBPOPULATION.	36
TABELLE 7: ALTERS- UND GESCHLECHTERVERTEILUNG DER PATIENTEN UND DER VERGLEICHSPERSONEN IM ÜBERBLICK.	36

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER PHYSIOLOGISCHEN REAKTION AUF STRESS	3
ABBILDUNG 2: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG EINER VORHOFSMYOKARDZELLE	9
ABBILDUNG 3: REENTRY-KREISE UM ANATOMISCHE BARRIEREN (A) ODER UM FUNKTIONELL REFRAKTÄRE BEREICHE (B)	12
ABBILDUNG 4: ENTSCHEIDUNGSBAUM BEZÜGLICH MEDIKAMENTÖSER ODER INTERVENTIONELLER THERAPIE BEI VORHOFFLIMMERN.	18
ABBILDUNG 5: INTRAKARDIALE ABLEITUNG VON PULMONALVENENPOTENTIALEN IN EINER ELEKTROPHYSIOLOGISCHEN UNTERSUCHUNG.	20
ABBILDUNG 6: PRINZIP EINES SANDWICH ELISAS	26
ABBILDUNG 7: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG EINER MIKROTITERPLATTE.	27
ABBILDUNG 8: VERDÜNNUNGSREIHE ZUR HERSTELLUNG VON ET-1-STANDARDS AUS DER STAMMLÖSUNG	29
ABBILDUNG 9: VERDÜNNUNGSREIHE ZUR HERSTELLUNG VON MCP-1-STANDARDS AUS DER STAMMLÖSUNG.....	30
ABBILDUNG 10: CGA-LEVEL DER PATIENTEN PRAE ABLATION (MEDIAN 13,8 NG/ML) UND DER VERGLEICHSPERSONEN (MEDIAN 25,6 NG/ML)	37
ABBILDUNG 11: CGA-LEVEL PRAE (MEDIAN 13,8 NG/ML) UND DREI MONATE POST ABLATION (MEDIAN 19,3 NG/ML) ALLER PATIENTEN.....	38
ABBILDUNG 12: CGA-LEVEL AUFGESCHLÜSSELT NACH DEN REZIDIVUNTERGRUPPEN.....	39
ABBILDUNG 13: MCP 1-LEVEL DER PATIENTEN PRAE ABLATION (MEDIAN 268 PG/ML) UND DER VERGLEICHSPERSONEN (MEDIAN 227 PG/ML).....	40
ABBILDUNG 14: MCP-1-LEVEL PRAE (MEDIAN 268 PG/ML) UND DREI MONATE POST ABLATION (MEDIAN 349 PG/ML) ALLER PATIENTEN.....	41
ABBILDUNG 15: MCP-1-LEVEL AUFGESCHLÜSSELT NACH REZIDIVUNTERGRUPPEN.....	42
ABBILDUNG 16: MCP-1-LEVEL DER SUBPOPULATION MIT SECHS-MONATS-FOLLOW-UP AUFGESCHLÜSSELT NACH REZIDIVUNTERGRUPPEN.....	43
ABBILDUNG 17: ET 1-LEVEL DER PATIENTEN PRAE ABLATION (MEDIAN 2,62 PG/ML) UND DER VERGLEICHSPERSONEN (MEDIAN 1,57 PG/ML)	44
ABBILDUNG 18: ET 1-LEVEL PRAE (MEDIAN 2,62 PG/ML) UND DREI MONATE POST ABLATION (MEDIAN 2,38 PG/ML) ALLER PATIENTEN.....	45
ABBILDUNG 19: ET 1-LEVEL DER REZIDIVUNTERGRUPPEN PRAE ABLATION. MEDIAN OHNE REZIDIV: 2,54 PG/ML MEDIAN MIT REZIDIV: 3,20 PG/ML	46
ABBILDUNG 20: ET 1-LEVEL AUFGESCHLÜSSELT NACH REZIDIVUNTERGRUPPEN.....	47
ABBILDUNG 21: "CIRCULUS VITIOSUS" AUS ENDOTHELIN 1, ATRIALEM REMODELLING UND VORHOFFLIMMERN	54

Literaturverzeichnis

1. TK (2009) *Stress – Aktuelle Bevölkerungsbefragung: Ausmaß, Ursachen und Auswirkungen von Stress in Deutschland*. In: F.A.Z.-Institut für Management-, Markt und Medieninformationen GmbH & Techniker Krankenkasse, Techniker Krankenkasse, Pressestelle, Hamburg. <http://www.tk-online.de>.
2. Hapke, U., et al., *[Chronic stress among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2013. **56**(5-6): p. 749-54.
3. Steptoe, A. and M. Kivimaki, *Stress and cardiovascular disease*. Nat Rev Cardiol, 2012. **9**(6): p. 360-70.
4. Eaker, E.D., et al., *Anger and hostility predict the development of atrial fibrillation in men in the Framingham Offspring Study*. Circulation, 2004. **109**(10): p. 1267-71.
5. Eaker, E.D., et al., *Tension and anxiety and the prediction of the 10-year incidence of coronary heart disease, atrial fibrillation, and total mortality: the Framingham Offspring Study*. Psychosom Med, 2005. **67**(5): p. 692-6.
6. Lackermair, K.J. *Einfluss von Flavonoiden auf Stress-induzierte Thrombozytenaktivierung*. 2012.
7. Delbende, C., et al., *Glucocorticoids, transmitters and stress*. Br J Psychiatry Suppl, 1992(15): p. 24-35.
8. Wilbert-Lampen, U., et al., *Cardiovascular events during World Cup soccer*. N Engl J Med, 2008. **358**(5): p. 475-83.
9. Meisel, S.R., et al., *Effect of Iraqi missile war on incidence of acute myocardial infarction and sudden death in Israeli civilians*. Lancet, 1991. **338**(8768): p. 660-1.
10. Leor, J., W.K. Poole, and R.A. Kloner, *Sudden cardiac death triggered by an earthquake*. N Engl J Med, 1996. **334**(7): p. 413-9.
11. Farrell, T.G., et al., *Baroreflex sensitivity and electrophysiological correlates in patients after acute myocardial infarction*. Circulation, 1991. **83**(3): p. 945-52.
12. Hemingway, H., M. Malik, and M. Marmot, *Social and psychosocial influences on sudden cardiac death, ventricular arrhythmia and cardiac autonomic function*. Eur Heart J, 2001. **22**(13): p. 1082-101.
13. Taggart, P., H. Critchley, and P.D. Lambiase, *Heart-brain interactions in cardiac arrhythmia*. Heart, 2011. **97**(9): p. 698-708.
14. Horsten, M., et al., *Psychosocial factors and heart rate variability in healthy women*. Psychosom Med, 1999. **61**(1): p. 49-57.
15. Toivonen, L., K. Helenius, and M. Viitasalo, *Electrocardiographic repolarization during stress from awakening on alarm call*. J Am Coll Cardiol, 1997. **30**(3): p. 774-9.
16. Lampert, R., et al., *Emotional and physical precipitants of ventricular arrhythmia*. Circulation, 2002. **106**(14): p. 1800-5.
17. von Kanel, R., *Psychosocial stress and cardiovascular risk : current opinion*. Swiss Med Wkly, 2012. **142**: p. 0.
18. Camm, A.J., et al., *Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Heart J, 2010. **31**(19): p. 2369-429.
19. Sanoski, C.A., *Prevalence, pathogenesis, and impact of atrial fibrillation*. Am J Health Syst Pharm, 2010. **67**(9 Suppl 5): p. S11-6.
20. Schnabel, R.B., et al., *Vorhofflimmern: Prävalenz und Risikofaktorenprofil in der Allgemeinbevölkerung*. Deutsches Arzteblatt-Arztliche Mitteilungen-Ausgabe A, 2012. **109**(16): p. 293.
21. Schotten, U., et al., *Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal*. Physiol Rev, 2011. **91**(1): p. 265-325.

22. Wilbert-Lampen, U., et al., *Modified serum profiles of inflammatory and vasoconstrictive factors in patients with emotional stress-induced acute coronary syndrome during World Cup Soccer 2006*. J Am Coll Cardiol, 2010. **55**(7): p. 637-42.
23. Nickel, T., et al., *Extreme exercise enhances chromogranin A levels correlating with stress levels but not with cardiac burden*. Atherosclerosis, 2012. **220**(1): p. 219-22.
24. Barton, M. and M. Yanagisawa, *Endothelin: 20 years from discovery to therapy*. Can J Physiol Pharmacol, 2008. **86**(8): p. 485-98.
25. Haynes, W.G. and D.J. Webb, *Endothelin as a regulator of cardiovascular function in health and disease*. J Hypertens, 1998. **16**(8): p. 1081-98.
26. Agapitov, A.V. and W.G. Haynes, *Role of endothelin in cardiovascular disease*. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2002. **3**(1): p. 1-15.
27. Wilbert-Lampen, U., et al., *Effects of corticotropin-releasing hormone (CRH) on monocyte function, mediated by CRH-receptor subtype R1 and R2: a potential link between mood disorders and endothelial dysfunction?* J Cardiovasc Pharmacol, 2006. **47**(1): p. 110-6.
28. Wilbert-Lampen, U., et al., *Effects of corticotropin-releasing hormone (CRH) on endothelin-1 and NO release, mediated by CRH receptor subtype R2: a potential link between stress and endothelial dysfunction?* J Psychosom Res, 2006. **61**(4): p. 453-60.
29. Burg, M.M., et al., *Autonomic contribution to endothelin-1 increase during laboratory anger-recall stress in patients with coronary artery disease*. Mol Med, 2011. **17**(5-6): p. 495-501.
30. Fernandez, A.B., et al., *Tendency to angry rumination predicts stress-provoked endothelin-1 increase in patients with coronary artery disease*. Psychosom Med, 2010. **72**(4): p. 348-53.
31. Mangiafico, R.A., et al., *Exaggerated endothelin release in response to acute mental stress in patients with intermittent claudication*. Angiology, 2002. **53**(4): p. 383-90.
32. Webb, H.E., et al., *Stress hormones and vascular function in firefighters during concurrent challenges*. Biol Psychol, 2011. **87**(1): p. 152-60.
33. Kannel, W.B. and E.J. Benjamin, *Current perceptions of the epidemiology of atrial fibrillation*. Cardiol Clin, 2009. **27**(1): p. 13-24, vii.
34. Mayyas, F., et al., *Association of left atrial endothelin-1 with atrial rhythm, size, and fibrosis in patients with structural heart disease*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2010. **3**(4): p. 369-79.
35. Deshmane, S.L., et al., *Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview*. J Interferon Cytokine Res, 2009. **29**(6): p. 313-26.
36. Melgarejo, E., et al., *Monocyte chemoattractant protein-1: a key mediator in inflammatory processes*. Int J Biochem Cell Biol, 2009. **41**(5): p. 998-1001.
37. Asberg, M., et al., *Novel biochemical markers of psychosocial stress in women*. PLoS One, 2009. **4**(1): p. e3590.
38. Bailey, M.T., et al., *Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: implications for stressor-induced immunomodulation*. Brain Behav Immun, 2011. **25**(3): p. 397-407.
39. Hanke, M.L., et al., *Beta adrenergic blockade decreases the immunomodulatory effects of social disruption stress*. Brain Behav Immun, 2012. **26**(7): p. 1150-9.
40. Kralisch, S., et al., *Isoproterenol stimulates monocyte chemoattractant protein-1 expression and secretion in 3T3-L1 adipocytes*. Regul Pept, 2006. **135**(1-2): p. 12-6.
41. Gonzalez-Quesada, C. and N.G. Frangogiannis, *Monocyte chemoattractant protein-1/CCL2 as a biomarker in acute coronary syndromes*. Curr Atheroscler Rep, 2009. **11**(2): p. 131-8.
42. Li, J., et al., *Role of inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation*. Heart Rhythm, 2010. **7**(4): p. 438-44.
43. Di Comite, G. and A. Morganti, *Chromogranin A: a novel factor acting at the cross road between the neuroendocrine and the cardiovascular systems*. J Hypertens, 2011. **29**(3): p. 409-14.
44. Modlin, I.M., et al., *Chromogranin A--biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease*. Ann Surg Oncol, 2010. **17**(9): p. 2427-43.

45. Glinicki, P. and W. Jeske, *Chromogranin A (CgA)--the influence of various factors in vivo and in vitro, and existing disorders on it's concentration in blood*. Endokrynol Pol, 2010. **61**(4): p. 384-7.
46. Sabban, E.L., et al., *Stress triggered changes in expression of genes for neurosecretory granules in adrenal medulla*. Cell Mol Neurobiol, 2012. **32**(5): p. 795-800.
47. Angelone, T., R. Mazza, and M.C. Cerra, *Chromogranin-A: a multifaceted cardiovascular role in health and disease*. Curr Med Chem, 2012. **19**(24): p. 4042-50.
48. Stavrakis, S., et al., *Antiarrhythmic effects of vasostatin-1 in a canine model of atrial fibrillation*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2012. **23**(7): p. 771-7.
49. Hansson, A., B. Madsen-Hardig, and S.B. Olsson, *Arrhythmia-provoking factors and symptoms at the onset of paroxysmal atrial fibrillation: a study based on interviews with 100 patients seeking hospital assistance*. BMC Cardiovasc Disord, 2004. **4**: p. 13.
50. Maryniak, A., et al., *Atrial fibrillation onset circumstances and their relation to patients' quality of life*. Kardiol Pol, 2006. **64**(10): p. 1102-8; discussion 1109.
51. Mattioli, A.V., et al., *The relationship between personality, socio-economic factors, acute life stress and the development, spontaneous conversion and recurrences of acute lone atrial fibrillation*. Europace, 2005. **7**(3): p. 211-20.
52. Schönefelder, A., P. Rupp, and T. Zerm. *Ursachen und medikamentöse Therapie von Vorhofflimmern und Vorhofflattern*. in Curriculum Schweiz Med Forum. 2006.
53. Workman, A.J., *Cardiac adrenergic control and atrial fibrillation*. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2010. **381**(3): p. 235-49.
54. Schuchert, A., et al., *Vorhofflimmern, Epidemiologie, Klinik und Prognose*. Med Welt, 2005. **56**: p. 361-5.
55. Ettinger, P.O., et al., *Arrhythmias and the "Holiday Heart": alcohol-associated cardiac rhythm disorders*. Am Heart J, 1978. **95**(5): p. 555-62.
56. Frost, L., P. Vestergaard, and L. Mosekilde, *Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study*. Arch Intern Med, 2004. **164**(15): p. 1675-8.
57. Mont, L., et al., *Long-lasting sport practice and lone atrial fibrillation*. Eur Heart J, 2002. **23**(6): p. 477-82.
58. Tully, P.J., et al., *Anxiety, depression, and stress as risk factors for atrial fibrillation after cardiac surgery*. Heart Lung, 2011. **40**(1): p. 4-11.
59. Daoud, E.G., et al., *Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans*. Circulation, 1996. **94**(7): p. 1600-6.
60. Camm, A.J., et al., *2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association*. Eur Heart J, 2012. **33**(21): p. 2719-47.
61. Cappato, R., et al., *Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2010. **3**(1): p. 32-8.
62. Wyse, D.G., et al., *A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation*. N Engl J Med, 2002. **347**(23): p. 1825-33.
63. Roy, D., et al., *Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure*. N Engl J Med, 2008. **358**(25): p. 2667-77.
64. Trappe, H.-J., *Vorhofflimmern--Gesichertes und Neues*. Dtsch Arztebl Int, 2012. **109**(1-2): p. 1-7.
65. Systems, R.D., *QuantiGlo ELISA CHEMOLUMINESCENT Human Endothelin-1 Manual*.
66. Systems, R.D., *Quantakine ELISA Human CCL2/MCP-1 Immunoassay Manual*.
67. INTERNATIONAL, I., *Chromogranin A ELISA Arbeitsanleitung*.
68. Giusti, M., et al., *Effect of short-term treatment with low dosages of the proton-pump inhibitor omeprazole on serum chromogranin A levels in man*. Eur J Endocrinol, 2004. **150**(3): p. 299-303.

69. Coumel, P., *Paroxysmal atrial fibrillation: a disorder of autonomic tone?* Eur Heart J, 1994. **15 Suppl A**: p. 9-16.
70. Chen, P.S. and A.Y. Tan, *Autonomic nerve activity and atrial fibrillation*. Heart Rhythm, 2007. **4**(3 Suppl): p. S61-4.
71. Jideus, L., et al., *Diminished circadian variation in heart rate variability before surgery in patients developing postoperative atrial fibrillation*. Scand Cardiovasc J, 2001. **35**(4): p. 238-44.
72. Alegret, J.M., et al., *The relevance of the association between inflammation and atrial fibrillation*. Eur J Clin Invest, 2013. **43**(4): p. 324-31.
73. Shin, W.S., A. Szuba, and S.G. Rockson, *The role of chemokines in human cardiovascular pathology: enhanced biological insights*. Atherosclerosis, 2002. **160**(1): p. 91-102.
74. Berge, T., et al., *Impact of atrial fibrillation on inflammatory and fibrinolytic variables in the elderly*. Scand J Clin Lab Invest, 2013.
75. Kerkela, R., et al., *Key roles of endothelin-1 and p38 MAPK in the regulation of atrial stretch response*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2011. **300**(1): p. R140-9.
76. Nickel, T., et al., *Modification of endothelial biology by acute and chronic stress hormones*. Microvasc Res, 2009. **78**(3): p. 364-9.
77. Treiber, F.A., et al., *Plasma endothelin-1 release during acute stress: role of ethnicity and sex*. Psychosom Med, 2002. **64**(5): p. 707-13.
78. Nakazawa, Y., et al., *Endothelin-1 as a predictor of atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation*. Heart Rhythm, 2009. **6**(6): p. 725-30.
79. Wang, H., et al., *Big endothelin-1 as a predictor of atrial fibrillation recurrence after primary ablation only in patients with paroxysmal atrial fibrillation*. Herz, 2012. **37**(8): p. 919-25.
80. Khaykin, Y., et al., *Clinical predictors of arrhythmia recurrences following pulmonary vein antrum isolation for atrial fibrillation: predicting arrhythmia recurrence post-PVAI*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2011. **22**(11): p. 1206-14.
81. Letsas, K.P., et al., *Pre-ablative predictors of atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein isolation: the potential role of inflammation*. Europace, 2009. **11**(2): p. 158-63.
82. Mulder, A.A., et al., *Freedom from paroxysmal atrial fibrillation after successful pulmonary vein isolation with pulmonary vein ablation catheter-phased radiofrequency energy: 2-year follow-up and predictors of failure*. Europace, 2012. **14**(6): p. 818-25.
83. Vasamreddy, C.R., et al., *Predictors of recurrence following catheter ablation of atrial fibrillation using an irrigated-tip ablation catheter*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2004. **15**(6): p. 692-7.
84. Perez, F.J., et al., *Long-term outcomes after catheter ablation of cavo-tricuspid isthmus dependent atrial flutter: a meta-analysis*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2009. **2**(4): p. 393-401.
85. Weiß, C., *Basiswissen Medizinische Statistik*. 5 ed. 2010, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg.

Danksagung

Zu allererst möchte ich Frau Priv. Doz. Dr. Ute Wilbert-Lampen dafür danken, dass ich in ihrer Arbeitsgruppe diese Doktorarbeit durchführen durfte. Mein Dank gilt ihr auch für die Zuverfügungstellung der Forschungseinrichtung und für die weitere Unterstützung bei dieser Arbeit.

Besonders danken möchte ich auch meinem Doktorarbeitsbetreuer Herrn Dr. Korbinian Lackermair, der mich schon von Anfang an darauf hingewiesen hat, dass es Doktor-Arbeit und nicht Doktor-Spaß heißt. Abgesehen von diesen aufmunternden Worten stand er mir aber immer mit Rat und Tat zur Seite und war rekordverdächtig schnell, was das Lesen von ersten, zweiten und auch dritten Entwürfen anging.

Ein weiterer Dank geht an Zeljka Sisic, die als technische Assistentin unverzichtbar für das Gelingen meiner Arbeit war und stets ein offenes Ohr für Nöte und Sorgen hatte.

Ein großes Dankeschön auch an die Arbeitsgruppe von Prof. Kääb für das Zurverfügungstellen der Serumproben. Eigens erwähnen möchte ich hier Dr. Wakili und Dr. Siebermeier, die mir die Geheimnisse der Pulmonalvenenisolation näher gebracht haben, und Dr. Clauß, der mich an meinen ersten Tagen im Forschungszimmer der Arbeitsgruppe von Prof. Kääb unter seine Fittiche genommen hat.

Quidquid bibis, prudenter bibas, et respice fellem.